Untersuchungen zur muskulotropen Wirkung moderner Spasmolytika auf den Uterus unter besonderer Berücksichtigung des Piribenzil–Methylsulfats. (Acabel (R)).

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Monika Thurn

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

UNTERSUCHUNGEN ZUR MUSKULOTROPEN WIRKUNG MODERNER SPASMOLYTIKA AUF DEN UTERUS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PIRIBENZIL- METHYLSULFATS. (Acabel (R)).

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Monika THURN
geb. 22.4.1944 in Saarbrücken

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Priv.- Doz. Dr. med. G. Loskant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 28.2.1972 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis :

A. Einleitung: Bedeutung der Spasmolytika in Geburtshilfe und Gynäkologie.

B. I. Zur Pharmakologie des untersuchten Präparates CG 201.

II. Morphologie und Physiologie der Uterusmuskulatur.

C. Material und Methodik.

D. Ergebnisse.

I. Auswertung der Versuche.

II. Versuche mit CG 201.

III. Versuche mit R-CG 201.

IV. Versuche mit Diazepam.

V. Versuche mit Phloroglucin.

E. Diskussion.

F. Zusammenfassung

G. Verzeichnis des Schrifttums.

A. Einleitung:

Bedeutung der Spasmolytika in Geburtshilfe und Gynäkologie.

Während dank der Rachitisprophylaxe die geburtsmechanischen Schwierigkeiten durch ein Mißverhältnis zwischen Kopf und Becken in den letzten Jahren viel seltener geworden sind, wird die Geburtsprognose heute häufig durch spastische Weichteilstörungen bestimmt (52, 54). Die Symptomatik der funktionellen Weichteildystokien gleicht derjenigen des engen Beckens: es kommt zur Verzögerung des Geburtsablaufes oder zum Geburtsstillstand bei hochstehendem Kopf, bedingt durch ein spastisches unteres Uterinsegment. Der Geburtsablauf wird hauptsächlich bestimmt durch die funktionellen Gegebenheiten am Myometrium und an der Cervix uteri. Eine Verminderung der Spasmen während der Geburt und eine Abkürzung der Cervixretraktion läßt sich durch Spasmolytika erreichen. Die antispasmodischen Medikamente haben eine doppelte Wirkung. Sie führen einerseits, wie vielfach angenommen wird, zu einer Tonusverminderung an der Cervixmuskulatur und damit zu einer Herabsetzung des Weichteilwiderstandes, andererseits aber auch zu einer Einregulierung der muskulären Funktionsabläufe des Uterus mit einer Verbesserung des Weheneffektes und der Durchblutung der Muskulatur (53), (d.h. Senkung des Ruhetonus der Uterusmuskulatur.)

Die Diskussion über die Verwendbarkeit uterusrelaxierender Substanzen unter der Geburt befindet sich allerdings noch in einer Entwicklung, und ein endgültiges Urteil ist noch nicht gefallen (36). So haben VORHERR, STRAUSS und FRIEDBERG (73,74) mit spasmolytischen Substanzen keinen Unterschied in der Wirkung auf den Geburtsverlauf gegenüber Kochsalzinjektionen beobachtet.
SIENER (70) konnte mit Hilfe der Cervix-Wehenmessung eine aktive spasmolytische Wirkung auf die Muttermundseröffnung ausschliessen. Die muskelarme Cervix, welche nur 10 % Muskulatur enthält, bietet nach Ansicht einiger Autoren keine genügende Basis für die Spasmolytika (75). Demgegenüber stehen aber durchaus positive Ansichten zahlreicher Autoren. So konnten BERGER und NEUWEILER (5, 7, 8) in Magnus-Kehrer-Versuchen am isolierten Muskelsegment des graviden menschlichen Uterus nachweisen, daß von 135 geprüften Präparaten, die im Tierversuch Spasmen der glatten Muskulatur lösten, nur 3 Präparate am menschlichen Myometriumsstreifen einen eindeutig relaxierenden Effekt zeigen, nämlich die Diazepine Librium (R) und Valium (R) sowie Progesteron. Dies wurde gedeutet im Sinne einer Tonolyse bei erhöhtem Basaltonus durch direkten Angriffspunkt am Myometrium und gefolgert, daß die deutliche Geburtsbeschleunigung als ein Effekt der Zunahme der Wehenintensität durch die Senkung des Basaltonus zu deuten sei,

sowie der intensiven "Spasmolyse" am Gebärmutterhals bei rascher Cervixdilatation (2, 5, 12). Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch externe tokographische Untersuchungen am menschlichen Uterus von JANTZEN, BODEN und JENNY (33, 10, 34, 35) im Gegensatz zu SAAMELI (64), welcher bei tokographischen Untersuchungen keinen eindeutig hemmenden Effekt auf die Uterusmotilität feststellen konnte.

FROEWIS wies mit Hilfe der Tokometrie nach, daß die Benzodiazepine nur in sehr hohen Dosen eine leichte Tonussenkung bewirkten;
die einzige Substanz, welche eine deutliche Hemmung der Wehentätigkeit verursachte war Adrenalin (24).

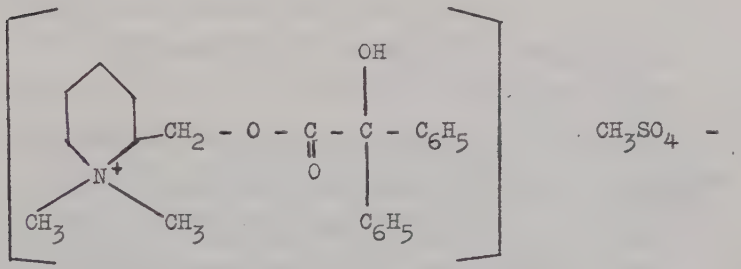
JUNG (38) kam bei tokographischer Prüfung der Valium-Wirkung zu einem ähnlichen Ergebnis, eine völlige Hemmung der Uterusmotilität konnte er nur am isolierten Uterusstreifenpräparat mit sehr hohen Dosen von Valium erreichen.

Hingewiesen sei auch auf die Untersuchungen von MOSLER und SCHWALM, welche die Wirksamkeit verschiedener Spasmolytika mit unterschiedlichen Methoden prüften. Dabei fanden sie interessanterweise eine Wirkungsumkehr des Nylidrin in hohen Dosen (57, 58). Wenn aber auch die Meinungen über die Angriffspunkte und die Wirkungsweise der Spasmolytika auseinandergehen, so findet man die Meinung vorherrschen, daß durch Spasmolytika eine Geburtserleichterung und -beschleunigung erreicht werden kann (2, 7, 8, 11, 12, 24, 32, 33,

daß aber selbst durch hohe Dosen eines Spasmolytikums eine Unterdrückung bereits in Gang gekommener, rhythmischer Wehen nicht mehr möglich ist (63, 32). Auch bei verschiedenen pathologischen Schwangerschaftsstörungen wurden Spasmolytika in den letzten Jahren, insbesondere Valium(R), häufig erfolgreich eingesetzt, so beim Abortus imminens und der drohenden Frühgeburt (3, 10, 31, 25, 62, 68, 59), bei der Spannungstoxämie (48, 6), bei vorzeitigem Blasensprung, Placenta praevia, zur Prophylaxe bei Shirodkar'scher Cerclage, sowie auch bei Dysmenorrhoe.

B. I. Zur Pharmakologie des untersuchten Präparates CG 201.

Auf der Suche nach neuen atropinähnlich wirkenden Spasmolytika ohne die unangenehmen Nebenwirkungen des Atropins, entwickelte die pharmakologische Abteilung der Chemie Grünenthal GmbH in den letzten Jahren einen neuen Wirkstoff, das Benzilsäure - (N, N-dimethyl-2-hydroxymethylpiperidinium) - ester-methylsulfat, das im Folgenden mit dem Prüfcode CG 201 bezeichnet wird.



Beim Vergleich mit dem Atropinmolekül ergibt sich, daß die Tropasäure durch Benzilsäure und der Aminoalkohol Tropin durch ein Piperidinderivat ersetzt wurde, Die vorgeschlagene Kurzbezeichnung für das neu entwickelte Präparat lautet Piribenzil-methylsulfat. Im Handel ist das Präparat unter dem Warenzeichen Acabel(R) und in Kombination mit Metamizol als Acabel(R) comp. in Form von Ampullen, Tabletten und Suppositorien erhältlich. CG 201 stellt ein weißes, kristallines, geruchloses Pulver dar, welches leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, schwer löslich in Benzol, Aceton und Äther ist (60).

CG 201 ist alkalilabil, die Halbwertszeit beträgt bei ph 8,5 5,4 h und bei ph 9,5 0,8 h. Bei ph 7,4 ist die Substanz ziemlich stabil, erst nach 32 h ist die Hälfte des Esters hydrolysiert. Bei der Hydrolyse entstehen N, N-Dimethyl- 2 - hydroxymethyl- piperidinium-methylsulfat, welches nicht mehr spasmolytisch wirksam ist, und Benzilsäure (4).

In der handelsüblichen Ampullenlösung liegt CG 201 nach Angaben der Herstellerfirma in 0,9 %iger NaCl-Lösung vor. CG 201 besitzt sowohl parasympathikolytische als auch musculotrope Eigenschaften.

In Versuchen am isolierten Ratten- und Meerschweinchenileum zeigte CG 201 eine dem Atropinsulfat vergleichbare, gute spasmolytische Wirkung, welche stärker ausgeprägt war, als die des Papaverins.

Am Rattenuterus in situ wurde nur ein leichter spasmolytischer Effekt auf den durch Oxytocin-Dauerinfusion erzeugten Spasmus verzeichnet in einer i.V. Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (60).

STEMMF fand mit Hilfe der Ballonsondenregistrierung, daß 10 mg CG 201, intravenös verabfolgt, einen ungewöhnlich starken und lang anhaltenden anticholinergischen bzw. musculotropen Effekt auf die glatte Muskulatur des menschlichen Intestinaltraktes ausübten (71).

Bei Prüfung des CG 201 in der gynäkologischen und geburtshilflichen Klinik und Praxis zeigte das neue Pharmakon eine gute, in vielen Fällen den anderen Spasmolytika überlegene Wirkung bei Dysmenorrhoe, Abortus imminens und anderen Erkrankungen. Unter der Geburt gegeben führte es zu einer raschen Erweiterung des Muttermundes und zu einer Beschleunigung des Gesamt-Geburtsverlaufes ohne Beeinflussung der kindlichen Herztöne und Atemtätigkeit (66).

Die Verträglichkeit des Präparates ist im allgemeinen gut. Unter den unangenehmen Sekundärwirkungen steht die Empfindung der Mundtrockenheit, welche in einigen Fällen auftreten kann, an erster Stelle. Verhältnismäßig selten treten Akkommodationsstörungen und Miktionserschwerungen auf. Außerdem wurden in einigen Fällen allergische Reaktionen in Form einer Urticaria beobachtet. Gelegentlich kam es auch zu Herzklopfen und Pulsbeschleunigung (55).

Da bisher unseres Wissens keine Untersuchungen über die Wirkung des CG 201 am isolierten menschlichen Uterus vorliegen, versuchten wir nun in der vorliegenden Arbeit die direkten musculotropen Eigenschaften des CG 201 am menschlichen Myometrium nachzuweisen.

B. 2. Morphologie und Physiologie der Uterusmuskulatur.

Die Uterusmuskulatur stellt ein Gefüge aus miteinander anastomosierenden glatten Muskelfasern dar, sodaß eine fortgeleitete Erregung unter Umständen sehr weite Fasergebiete erfassen kann (67).

Bei der Anordnung der Muskelfasern im Myometrium kann man verschiedene Schichten mit unterschiedlicher Verlaufsrichtung der Fasern unterscheiden (76).

Die glatten Muskelzellen enthalten Myofibrillen, die im Gegensatz zu denen der Skelettmuskulatur gleichmäßig doppelbrechend sind, und die man etwa mit den anisotropen Abschnitten am Skelettmuskel vergleichen könnte (9, 67). Die Myofibrillen enthalten als wesentlichsten Bestandteil die fibrillären Eiweißkörper des Myosins. Das Myosin läßt sich mit Hilfe der Ultrazentrifuge in zwei verschiedene Fraktionen trennen, von denen die schwerere als S-Myosin und die leichtere als L-Myosin bezeichnet wird, wobei das S-Myosin eine Verbindung von L-Myosin mit dem fibrillären Eiweißkörper Aktin darstellt und darum auch als Aktomyosin bezeichnet wird.

Außer den genannten fibrillären Eiweißkörpern sind noch Tropomyosin und Paramyosin zu erwähnen, deren Bedeutung bisher nicht geklärt werden konnte.
Der Gehalt des Myometriums an kontraktilen Proteinen ist, bezogen auf die Gewichtseinheit, wesentlich geringer als der des Skelettmuskels und abhängig von der hormonellen Phase (17, 22, 29, 69).

So findet sich besonders in der ersten Hälfte der Gestation eine starke relative Zunahme der kontraktilen Proteine vor allem im Corpusbereich (17).
In der Menopause dagegen kommt es zunehmend zu einer Verringerung unter gleichzeitiger Vermehrung des Kollagenanteiles (19).
Untersucht man die Verteilung der Muskulatur im Uterus, so findet man im Corpusbereich einen wesentlich höheren Muskelanteil als in der Cervix. Ausserdem sind Vorderwand und Hinterwand des Corpus uteri muskelreicher als die Seitenteile und die inneren Muskelschichten dichter als die äußeren. Dieses Verteilungsprinzip bleibt im wesentlichen auch in der Schwangerschaft erhalten (22).

Der Anteil der energiereichen Phosphate ist im Myometrium wesentlich geringer als in der Skelettmuskulatur (18). So entwickelt der Uterusmuskel nur einen Bruchteil der Spannung, die vom Skelettmuskel erreicht wird (28).
Er verkürzt sich langsamer als der Skelettmuskel, erschlafft aber auch langsamer. Durch diese langsame Verkürzungs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit wird daher schon mit einigen Impulsen pro Minute eine tetanische Kontraktion erreicht (40).
Eine motorische Endplatte, wie sie beim Skelettmuskel angetroffen wird, wird beim glatten Muskel vermißt. Stattdessen umspinnen vegetative Nervenfasern die glatten Muskelzellen und dringen mit feinen Nervenendigungen in sie ein. Die Erregungsausbreitung erfolgt in der Hauptsache myogen durch 2 Mechanismen: einmal kann es zur Erregungsausbreitung durch mechanische Reizwirkung kommen, indem die sich kontrahierende Zelle dehnend auf die nächste wirkt und somit eine Membrandepolarisation auslöst; es ist aber auch eine elektrische Impulsübertragung von Zelle zu Zelle möglich, wobei es durch elektrotonisches Übergreifen des Spitzenpotentials an den Zellkontaktflächen in der Nachbarzelle zu einem lokalen graduellen Potential kommt, aus dem bei genügender Größe ein neues Spitzenpotential entstehen kann.

Eine wesentliche Besonderheit des glatten Muskels ist seine Fähigkeit zu spontaner Erregungsbildung. Ausgangspunkt der Erregung kann dabei grundsätzlich jede Muskelzelle sein. Sie funktioniert als "pace-maker" (37).

Eine Voraussetzung dazu besteht darin, daß das Membranpotential nahe demjenigen kritischen Potential liegt, bei dem eine fortgeleitete Erregung erfolgt. Diese Voraussetzung ist beim glatten Muskel häufig gegeben. Das Membranpotential liegt hier im allgemeinen niedriger als dasjenige des Skelettmuskels und somit dem kritischen Potential näher. Die eigentliche Ursache der spontanen Erregbarkeit ist bis jetzt wenig geklärt. Es steht fest, daß ihre Frequenz mit abnehmendem Membranpotential zunimmt.

Vaguserregung, Acetylcholin und Histamin führen zur Steigerung der Spontanaktivität der meisten glatten Muskeln, indem sie die Permeabilität der Membran für Kationen erhöhen und somit das Membranpotential erniedrigen.

Eine umgekehrte Wirkung hat die Sympathikuserregung oder Adrenalin. Die Spontanaktivität wird also durch vegetative Innervation moduliert.

Mechanische Dehnung führt ebenfalls zur Steigerung der Spontanaktivität durch Erniedrigung des Membranpotentials. Und zwar ist das Membranpotential umgekehrt proportional der Muskellänge (13, 26).

Die spontane Erregungsbildung der Uterusmuskulatur untersteht hormonellen Einflüssen, und zwar führen Östrogene zu einer Erhöhung und Gestagene zu einer Verminderung der Aktivität (44, 42). Beide Hormone erhöhen die Jonenschwelle für K^+ am Myometrium, Östrogene in stärkerem Maße als Progesteron (21). Andererseits stabilisieren die Östrogene die Membranfunktion und wirken synchronisierend auf Erregungsvorgänge, während Progesteron die Uterusmotilität durch Hyperpolarisation hemmt (40). Der Kastratenuterus besitzt auch eine, allerdings nur geringe, Fähigkeit zur spontanen Erregungsbildung, aber durch Insuffizienz der Membranfunktion wird eine Fortleitung der lokalen Erregungen verhindert (40).

Die Spontanaktivität der Uterusmuskulatur wird mit zunehmendem Alter geringer (15). In der Postmenopause finden sich häufig charakteristische Kurvenverläufe in Form schwacher aber rascher Kontraktionen. Myometriumsstreifen der Sekretionsphase zeigen einen geringeren Spontanaktivitätsgrad als solche der Proliferationsphase.
Nach den Untersuchungen von SANDBERG und Mitarbeitern (65) kann man acht verschiedene Kontraktionstypen der Uterusmuskulatur beobachten:

a) sinusähnliche Kontraktionen,
b) ähnliche Kontraktionen wie a) aber mit variierender Grundlinie,
c) ähnliche Kontraktionen wie a) aber mit variierender Kontraktionsamplitude bei konstanter Grundlinie,
d) einzelne Kontraktionen mit konstanter Grundlinie und konstanter Amplitude,
e) sphinkterähnliche Kontraktionen ähnlich d) mit kleinen, raschen, aufgepfropften Kontraktionsspitzen,
f) kleine rasche Kontraktionen,
g) keine Spontanaktivität, aber Reaktion auf Adrenalin,
h) keine Spontanaktivität und keine Reaktion auf Adrenalin.

Die Typen a) und b) kommen hauptsächlich im Corpus uteri vor, wo auch der höchste Gehalt an Aktomyosin und Myosin nachzuweisen ist.
Bei In-vitro-Untersuchungen der Dünndarmlängsmuskulatur von Kaninchen fand YOKOYAMA (78) einen Motilitätstyp mit anfänglich unregelmäßigen Kontraktionen mit großen Grundlinienschwankungen und langsamen tonischen mit aufgesetzten phasischen (schnellen) Kontraktionen.
Im weiteren Verlauf waren nur noch phasische Kontraktionen zu beobachten.

Nach Beobachtungen JUNGS (41) scheint bei der Uterusmuskulatur ein ähnliches Prinzip zu bestehen. Die Uterusmuskel kastrierter Ratten zeigen demnach rein tonische Kontraktionen, und erst nach Behandlung mit Östrogenen kommt es zu phasischen Kontraktionen. JUNG schließt daraus, daß es sich bei der tonischen Verkürzung um eine primitive Elementarreaktion der kontraktilen Zelle handelt, und daß die Sexualhormone notwendig sind zur Ausdifferenzierung und vollen Funktionsfähigkeit des Myometriums.

Der Einfluß der H-Ionenkonzentration auf die Uterusmotilität wurde unter anderem von EVANS und UNDERHILL (23) untersucht, welche feststellten, daß rhythmische Kontraktionen in schwach saurem Milieu langsamer und kleiner wurden, während sie in schwach alkalischem Milieu schneller, aber ebenfalls kleiner wurden.
Des weiteren wirkt das Verhältnis der intracellulären K-Ionenkonzentration zur extracellulären K-Ionenkonzentration bestimmend auf die Größe des Ruhepotentials (43). Und zwar wird das Ruhepotential kleiner bei Zunahme der extracellulären K-Ionenkonzentration (39).
Dabei sinkt zunächst die Spontanfrequenz, um dann steil anzusteigen. Der Tonus sinkt mit steigender extracellulärer K-Ionenkonzentration ab, steigt aber dann bei weiterer Erhöhung der Konzentration wieder an.

Bei sehr hohen K-Ionenkonzentrationen von 40 m Mol ab kommt es zu einer Kontraktur. Entsprechend fand CSAPO (21) eine Erhöhung des Membranpotentials bei erniedrigter extracellulärer K-Ionenkonzentration.
Mangel an Ca^{++} führt zur Membraninstabilität (20). Eine Schlüsselstellung bei der Aufrechterhaltung des Membranpotentials nimmt vermutlich die Differenz zwischen der intracellulären und der extracellulären Na^{+} - Konzentration ein, welche mittels eines aktiven, energieverbrauchenden Prozesses, als Jonenpumpe bezeichnet, aufrechterhalten wird. (14, 30).

Während sich hinsichtlich des elastischen Verhaltens kein großer Unterschied zwischen glatter und Skelettmuskulatur feststellen läßt, ist jedoch die Plastizität bei der glatten Muskulatur wesentlich stärker ausgeprägt. Die plastische Veränderung spielt sich nicht an den elastischen, sondern an den kontraktilen Elementen in Form von Desorientierungsvorgängen an den Eiweißmolekülen ab.
Das elastische Verhalten des Myometriums ist nach den Untersuchungen ZIMMERS (79) vom Hormonspiegel abhängig. Dabei zeigte der schwangere Uterus die größte Elastizität. Unelastische Kastratenuteri wurden nach Zufuhr von Östrogenen und Progesteron ebenso dehnbar wie geschlechtsreife.

C. Material und Methodik.

Um die musculotropen Eigenschaften des CG 201 zu untersuchen, schien uns der In-vitro-Versuch am geeignetsten zu sein.
Aus den mit einer Ausnahme nichtschwangeren Uteri, welche bei Totalextirpationen wegen Uterus myomatosus, Ovarialtumoren, Uteruscarcinom oder Prolaps uteri gewonnen worden waren, wurden Muskelstreifen entnommen, und zwar aus dem Fundusbereich, weil die Möglichkeit, parallele Faserbündel zu bekommen, hier am größten ist (76).

Die herausgeschnittenen Muskelstücke wurden in ein verschlossenes Vorratsgefäß gegeben, welches Tyrodelösung enthielt, die vorher 30 Min. lang mit Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) durchströmt worden war. Die Weiterverarbeitung erfolgte entweder direkt oder nach maximal 36-stündiger Aufbewahrung in der oxygenierten Tyrodelösung bei +4° C. Bei dieser Art der Aufbewahrung konnten wir keinen Aktivitätsverlust beobachten, wie es auch von GUITIERREZ und TERRAGNO (27) sowie von COREY und Mitarbeitern (15) bestätigt wird.
Mit Hilfe einer vierfach vergrößernden Lupe wurden aus den Muskelstücken mit einer Iridektomieschere und ophthalmologischen Pinzetten und Skalpellen möglichst parallele Faserbündel in Nährlösung präpariert. Die so hergestellten Muskelstreifen hatten eine Länge von etwa 1 cm und einen Durchmesser von 0,1 - 0,2 cm.

Die Muskelpräparate wurden dann mit chirurg. Seide O in einem speziellen , am 1. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. R. STÄMPFLI) entwickelten und von uns übernommenen, etwa 2 ml fassenden Organgefäß aus Glas derart fixiert, daß sie mit dem unteren Ende am Boden dieses Gefäßes an einem dort angebrachten Glashaken, mit dem oberen Ende an einem induktiven Amplitudenaufnehmer (Philips Type PR 9310) befestigt wurden. Die mechanische Aktivität des Muskels wurde über eine Dehnungsmeßbrücke (Philips PT 1200) auf einen Linienschreiber (Philips PR 2210 U) übertragen, dort graphisch registriert und konnte später ausgewertet werden. Das Organgefäß wurde ständig mit frischer Tyrodelösung durchströmt, die bereits 30 min. vor Versuchsbeginn und während des gesamten Versuchsverlaufs mit Carbogen oxygeniert wurde.
In Plastikschläuchen passierte das Nährmedium ein Wasserbad, welches,durch den Ultrathermostaten (Lauda) reguliert,geheizt wurde, und erreichte so eine Temperatur von 37° C (± 0,5° C)) im Organgefäß. Dabei hatten die innerhalb der genannten Grenzen auftretenden Temperaturschwankungen, da sie nicht abrupt erfolgten, nach unseren Erfahrungen keine signifikante Änderung der Spontanaktivität zur Folge. Dies fanden wir in der Literatur von AHLGREN und KULLANDER (1) sowie von COREY und Mitarbeitern (15) bestätigt.

Die Durchflußgeschwindigkeit der Nährlösung im Organgefäß wurde mittels eines hydrostatischen Druckgefälles zwischen Lösungsreservoir und Organgefäß bestimmt und nach der Tropfenfolge des Ausflusses am Organgefäß auf durchschnittlich 60 Tropfen pro Minute geregelt; dies entsprach etwa einer Durchströmung von 2 ml/min. Das Einbringen der zu untersuchenden Substanzen geschah mittels eines von KILB und STÄMPFLI (46, 47) entwickelten Mehrwegehahnes, der, dem Organgefäß vorgeschaltet, eine kurzfristige Umschaltung auf andere Vergleichslösungen erlaubte. Wir registrierten somit die mechanische Aktivität der Muskelstreifen in einer praktisch isometrischen Versuchsanordnung, welche in ihrem Prinzip auf die bereits 1904 bzw. 1907 von MAGNUS (51) und KEHRER (45) angegebene Technik zurückgeht. Die Methodik wurde unter anderer Fragestellung von LIEBAU und Mitarbeitern (49) ausführlich publiziert und später auch von LOSKANT (50) angewandt.

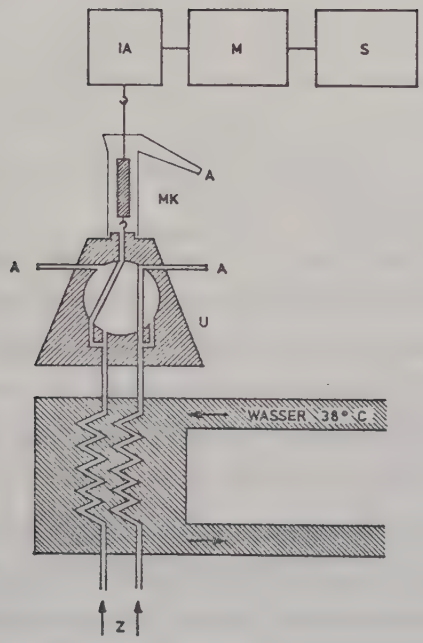


Abb. 1: Apparative Versuchsanordnung nach VOEGELE (72)

Z = Nährlösungszufluß
U = Umschaltmehrweghahn nach KILB und STÄMPFLI (42,43)
A = Ausfluß
MK = Muskelkammer
IA = Induktiver Amplitudenaufnehmer (Philipps Type PR 9310)
M = Dehnungsmeßbrücke (Philips PT 1200
S = Linienschreiber (Philips PR 2210U)

Die untersuchten Muskelstreifen stammten mit zwei Ausnahmen alle aus nichtschwangeren totalexstirpierten Uteri. Die beiden Muskelstreifen aus dem schwangeren Uterus waren anläßlich einer Sectio gewonnen worden. Die Präparate wurden alle aus dem Corpus uteri entnommen aus Gebieten, welche makroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufwiesen.
Daß von den weit über 100 angestellten Versuchen nur 62 eine Auswertung erfuhren, hat seinen Grund in der oft mangelhaften oder fehlenden Spontanaktivität der verwandten Präparate.
Die Muskelstreifen der ausgewerteten Versuche stammten von 34 Patientinnen, von denen sich 10 in der Proliferationsphase, 15 in der Sekretionsphase, 8 in der Menopause und eine in der Gravidität befanden. Die jüngste Patientin war 31 Jahre, die älteste 65 Jahre alt. Das Alter des größten Teiles der Patientinnen lag zwischen 35 und 45 Jahren.

In 48 Versuchen wurde die Wirkung von CG 201 in Konzentrationen von 0,05 mg/l bis 60 mg/l untersucht, Dabei entspricht die Konzentration von 0,25 mg/l etwa der klinischen Dosierung von einer Ampulle Acabel^{R}, intravenös verabfolgt, wenn man von der Annahme ausgeht, daß sich die Substanz in einem Extracellulärraum von 10 l völlig gleichmäßig verteilen würde.

Um einen Vergleich mit der Wirkung anderer moderner, bereits klinisch erprobter Spasmolytika zu erhalten, wurden sechs Versuche mit dem Benzodiazepinderivat Diazepam, Handelsname "Valium^{R}" in Konzentrationen von 1 mg/l bis zu 20 mg/l, sowie 7 Versuche mit Phloroglucin, Handelsname "Triogyl^{R}", in Konzentrationen von 4 mg/l bis zu 80 mg/l durchgeführt.

Bei den 48 Versuchen mit CG 201 wurde in 35 Fällen die handelsübliche Ampullenlösung, in welcher CG 201 in 0,9 %iger NaCl-Lösung vorliegt, benutzt, und in 13 Fällen wurde CG 201 in Form der Reinsubstanz (im Folgenden als R- CG 201 bezeichnet) unmittelbar vor Versuchsbeginn in Tyrodelösung gelöst, um eine eventuell vorhandene, spezifische Wirkung des Lösungsvermittlers auszuschließen.

Insgesamt gliedern sich die Versuche in folgende Serien :

Zusammenstellung der durchgeführten Versuchsserien:

Anzahl der Versuche	Cyclusphase	Testlösung	Konzentration
1	S	CG 201	0,05 mg/l
5	1M,2P,2S	CG 201	0,1 mg/l
7	3M,1S,3P	CG 201	0,5 mg/l
9	3M,6S	CG 201	1 mg/l
4	1M,3S	CG 201	2 mg/l
1	M	CG 201	10 mg/l
1	S	CG 201	20 mg/l
2	2S	CG 201	30 mg/l
4	2S,1P,1M	CG 201	40 mg/l
1	P	CG 201	60 mg/l
2	2P	R-CG 201	0,5 mg/l
6	2G,4P	R-CG 201	1 mg/l
5	2M,3P	R-CG 201	2 mg/l
3	3S	Diazepam	1 mg/l
2	2S	Diazepam	2 mg/l
1	M	Diazepam	20 mg/l
3	1S,2P	Phloroglucin	4 mg/l
1	M	Phloroglucin	40 mg/l
3	1S,1P,1M	Phloroglucin	80 mg/l

Zeichenerklärung:

G = Gravidität
S = Sekretionsphase
P = Proliferationsphase
M = Menopause

Die Versuchspharmaka wurden jeweils in oxygenierter Tyrodelösung gelöst und konnten durch Umschalten am Mehrweghahn kurzfristig in das Muskelgefäß eingebracht werden.
Die verwandte Tyrodelösung wurde uns von einem auf die Herstellung von Infusionslösungen spezialisierten pharmazeutischen Industrieunternehmen jeweils frisch zubereitet, dem Verbrauch angepaßt, zur Verfügung gestellt. Die Lösung hatte folgende Zusammensetzung:
NACl 137 mMol/l, KCl 2,7 mMol/l, $CaCl_2$ 1,8 mMol/l, $MgCl_2$ 1,05 mMol/l, $NaHCO_3$ 119 mMol/l, NaH_2PO_4 0,4 mMol/l mit einem Zusatz von 100 mg% Glukose.

Nach Einbringen der Muskelpräparate in das Organgefäß wurde zunächst der Eintritt der Spontanaktivität abgewartet. Eine pharmazeutische oder elektrische Stimulierung wurde in keinem Fall vorgenommen.
Die Präparate wurden lediglich von oxygenierter Tyrodelösung bei einer Temperatur von etwa 37° C umspült. Bei den meisten Präparaten kam innerhalb einer Stunde die Spontanaktivität in Gang. Wir konnten dabei, wie auch andere Autoren zuvor, feststellen, daß sich der Motilitätsverlauf innerhalb der ersten 15-60 Minuten oft erheblich ändern kann. (15, 65). Wir warteten deshalb stets ab, bis es zu einem möglichst gleichmäßigen Kontraktionsverlauf kam, bevor wir auf das betreffende Versuchspharmakon umschalteten.

Um den Eintritt der Spontanaktivität zu fördern, machten wir uns die Erkenntnis zunutze, daß mechanische Dehnung der glatten Muskulatur auf Grund einer Erniedrigung des Membranpotentials zu einer Zunahme der Frequenz der Spontanaktivität führt (13, 26, 9, 30) und gaben deshalb jedem Muskelstreifen einen Vorspann von etwa 1 g nach vorheriger Eichung mit einem 1/2 g-Gewicht am Linienschreiber.

Die Muskeltätigkeit wurde in einer praktisch isometrischen Anordnung registriert. Die Laufgeschwindigkeit des Papiers war mit 4 mm pro Minute so bemessen, daß die Registrierung des Kurvenverlaufs möglichst übersichtlich war und eine leichte Ausmessung der Diagramme möglich war. Die Empfindlichkeit der Dehnungsmeßbrücke war meist auf 50 ‰ eingestellt, so daß die Kontraktionsausschläge eine genügende Größe hatten. Nur in einigen Fällen war es notwendig, die Empfindlichkeit auf 100 ‰ zu erhöhen. Die Versuchsdauer war recht unterschiedlich und war im allgemeinen vom Zeitpunkt des Eintritts der Spontanaktivität abhängig. Der kürzeste Versuch war nach 1 Std. 10 Min. beendet, der längste dauerte 4 Std. 40 Min. Stichprobenartig durchgeführte pH-Messungen der verschiedenen Testlösungen ergaben, daß die pH-Werte sämtlicher Lösungen zwischen 7,4 und 7,7 lagen. PH-Änderungen in diesem Bereich haben nach den Untersuchungen von COREY und Mitarbeitern (16) sowie von EVANS und UNDERHILL (23) keinen Einfluß auf die Spontanaktivität der Uterusmuskulatur.

D. Ergebnisse.

I. Auswertung der Versuche.

Bei der Auswertung der Versuche wurden die Parameter: Basaltonus, Kontraktionsamplitude, Frequenz und Kontraktionsdauer berücksichtigt.
Unter Basaltonus verstanden wir dabei wie WICINSKI (77) die Höhe der Kontraktionsfußpunkte über der Grundlinie. Die Grundlinie wurde dabei von uns rein willkürlich festgelegt, da eine absolute Tonusmessung mit der von uns benutzten Apparatur nicht möglich war.
Der durchschnittliche Wert des Basaltonus vor Zugabe des Versuchspharmakons wurde gleich 100 % gesetzt und die folgenden Werte darauf bezogen.
Die Kontraktionsamplitude war bestimmt durch die Tonusdifferenz zwischen maximaler Relaxation und maximaler Kontraktion jeder Einzelkontraktion.
Als Frequenz wurde die Anzahl der vollständigen Kontraktionen, bestehend aus einer Kontraktion und Relaxation pro Zeiteinheit registriert, die Kontraktionsdauer war definiert als die Entfernung zweier Relaxationsfußpunkte voneinander.
In allen 62 Versuchen wurden zunächst die Veränderungen der einzelnen Parameter rein qualitativ ausgewertet, ein Verfahren, das wegen der oft erheblichen Schwankungen der einzelnen Parametergrößen in den jeweiligen Zeiteinheiten und der zwangsläufigen Subjektivität der Auswertung nicht immer zufriedenstellend durchzuführen war,

aber immerhin den Vorteil einer übersichtlichen Gegenüberstellung der Wirkung der einzelnen Testlösungen bot. Bei 30 Versuchen, welche von uns als besonders charakteristisch erachtet wurden, wurden sämtliche Parameter: Basaltonus, Kontraktionsamplitude, Frequenz und Kontraktionsdauer genau ausgemessen und Durchschnittswerte für die Zeiteinheiten von je 5 Minuten ermittelt.
Die Werte für die Spontanaktivität wurden gleich 100 % gesetzt und die folgenden Größen darauf bezogen. Dieses Vorgehen war notwendig, um miteinander vergleichbare Resultate zu erhalten, denn da die einzelnen Myometriumstreifen oft erheblich voneinander abweichende Kontraktionsverläufe zeigten, differierten die Ausgangswerte der Spontanaktivitäten meist sehr stark.
Mit Hilfe der so erhaltenen Werte wurde das Verhalten des Basaltonus und der Kontraktionsamplituden während der Applikation der Versuchspharmaka zusätzlich noch graphisch dargestellt. Kurven gleicher Konzentrationsgruppen wurden dabei zusammengefaßt, um eine bessere Übersicht über die Wirkungsqualität der Versuchslösungen in den einzelnen Konzentrationsgruppen zu ermöglichen.

II. Versuche mit CG 201

In der niedrigsten Konzentration von 0,05 mg/l (1 Versuch) ließ sich keine deutliche Änderung der spontanen Motilität feststellen.
Basaltonus und Amplitudengröße blieben fast unverändert, allein die Frequenz nahm leicht zu bei gleichzeitiger geringer Abnahme der Kontraktionsdauer.
Auch bei der nächst höheren Konzentration von 0,1 mg/l (5 Versuche) war die Änderung des Kurvenverlaufs noch nicht typisch.
Der Basaltonus blieb hier unverändert oder sank nur leicht ab. In einem Fall kam es bei leicht erniedrigtem Basaltonus zu einer auffallenden Amplitudenzunahme. Die Frequenz und die Kontraktionsdauer zeigten ebenfalls keine deutlichen Veränderungen.
Erst ab der Konzentration von 0,5 mg/l (7 Versuche) war ein charakteristischerer Kurvenverlauf zu erkennen.
Mit 2 Ausnahmen kam es in allen Fällen zu einem mäßigen bis teilweise starken initialen Tonusabfall, welcher in 3 Fällen bestehen blieb.
Bei einem Versuch zeigte der Basaltonus keine Veränderung, in einem anderen Fall war sogar eine Tonuszunahme zu verzeichnen, allerdings zeigte das Präparat schon vor Zugabe des CG 201 eine stetige Zunahme des Basaltonus, welche dann durch CG 201 nicht unterbrochen wurde.

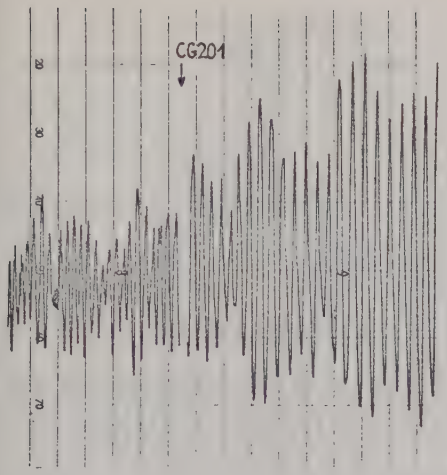
Weniger charakteristisch verhielten sich die Amplituden, welche nur in einem Fall eine starke Verringerung zeigten, in den übrigen Fällen fast unverändert, bzw. zu gleichen Teilen leicht erniedrigt oder erhöht waren.
Die Frequenz nahm in den meisten Fällen ab, die Kontraktionsdauer wurde oft größer.
Charakteristisch war auch die Änderung des Basaltonus bei den Versuchen mit der Konzentration von 1 mg/l (9 Versuche).
Außer in einem Fall, in welchem es zu keiner Änderung des Basaltonus kam, sahen wir stets ein deutliches Absinken des Tonus, welches in 3 Fällen mit einer Zunahme der Amplitudengröße verbunden war.
In 2 Fällen wurden dagegen die Amplituden kleiner.
Die Frequenz wurde stets verringert bei gleichzeitiger Verlängerung der Kontraktionsdauer.
Bemerkenswert war, daß es bei höheren Konzentrationen ab 2 mg/l (13 Versuche) in allen Fällen außer in zweien, bei welchen der Basaltonus unbeeinflußt blieb, zu einer oft erheblichen Spannungszunahme kam, bei häufig verringerter Amplitudenhöhe.
Besonders charakteristisch für hohe Konzentrationen war folgender Kurvenverlauf: unmittelbar nach Umschaltung auf die Testlösung stieg der Basaltonus steil an, kehrte nach etwa 5 Minuten wieder zur Ausgangslage zurück, um dann erneut stark anzusteigen.

Nach Auswaschen des CG 201 mit Tyrode wurde in diesen Fällen häufig ein tonolytischer Effekt beobachtet, der wohl auf der Verdünnung der CG 201-Konzentration in der Badflüssigkeit bis zu spasmolytisch wirksamen Konzentrationen beruhte.

III. Versuche mit R-CG 201

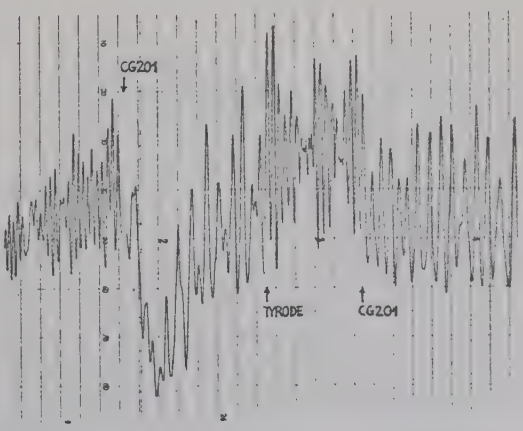
Nach Angaben der Herstellerfirma liegt CG 201 im Handelspräparat "Acabel^{R}" zusammen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung vor. Um nun einen eventuellen Begleiteffekt dieses Lösungsmittels auszuschließen, haben wir noch eine Versuchsreihe von 12 Versuchen mit der Reinsubstanz CG 201, welche wir unmittelbar vor Versuchsbeginn in frischer Tyrodelösung lösten, durchgeführt.
Dabei wurden die Konzentrationen 0,5 mg/l, 1 mg/l und 2 mg/l geprüft, die sich in den vorherigen Versuchen als die wirksamsten erwiesen hatten.
Auch hier konnten wir in 8 Fällen einen Abfall des Basaltonus beobachten, welcher zum Teil so stark war, daß die Registrierfähigkeit der Apparatur überschritten wurde. Die Kontraktionen wurden in den meisten Fällen kleiner und rascher, ein Effekt, den wir so ausgeprägt in der vorangegangenen Versuchsreihe seltener beobachtet hatten.
Ausserdem fiel auf, daß der stärkste tonolytische Effekt sich nach den höheren Konzentrationen von 2 mg/l verschoben hatte.

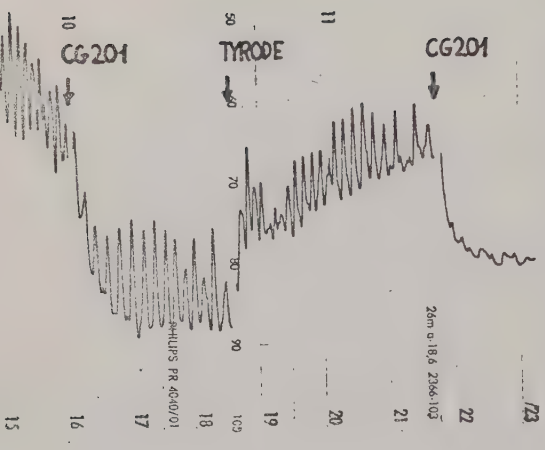
Dieser Effekt ist nicht ohne weiteres erklärbar, denn nach den Untersuchungen VOEGELES (72) bewirkt die Zugabe von 0,9 %iger NaCl-Lösung zur Badflüssigkeit in der Menge, wie sie den verwendeten "Acabel^{R}"- Konzentrationen entspricht, keinerlei Änderung der Spontanaktivität isolierter menschlicher Myometriumstreifen.



Versuch Nr. 24:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 44-jährigen Patientin in der Proliferationsphase. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 0,1 mg/l. Leichtes Absinken des Basaltonus, Zunahme der Amplitudengröße.

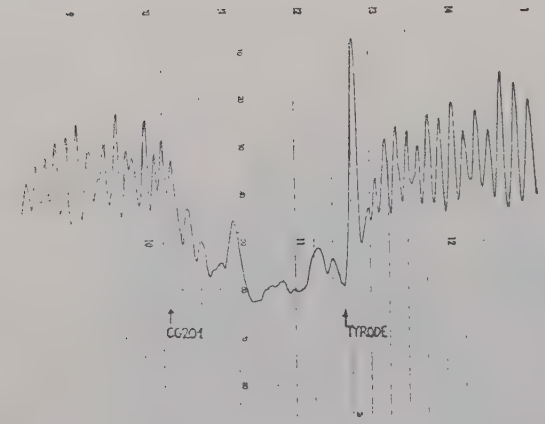
Versuch Nr. 8:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 52-jährigen Patientin in der Menopause.DG. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 0,5 mg/l. Deutlicher initialer Abfall des Basaltonus, nach 15 Min. erneuter Anstieg, welcher sich nach Spülen mit Tyrodelösung noch verstärkt. Nach der zweiten Zugabe von CG 201 abermals Tonusabfall, Koordinierung der Kontraktionen.





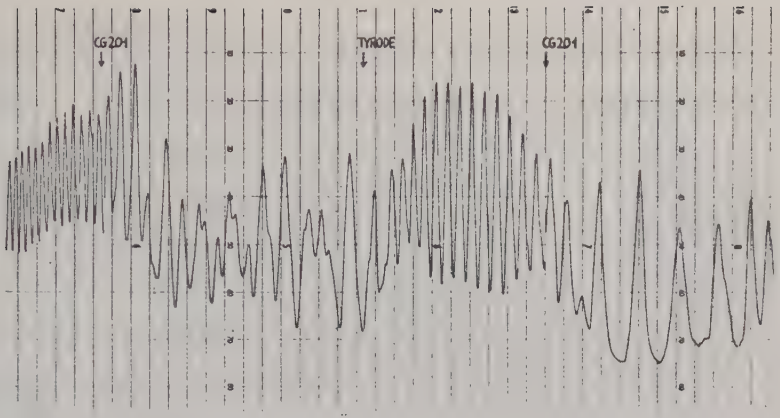
Versuch Nr. 7:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 38-jährigen Patientin in der Proliferationsphase. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 0,5 mg/l. Deutlicher tonolytischer Effekt nach Zugabe von CG 201 zur Badflüssigkeit.



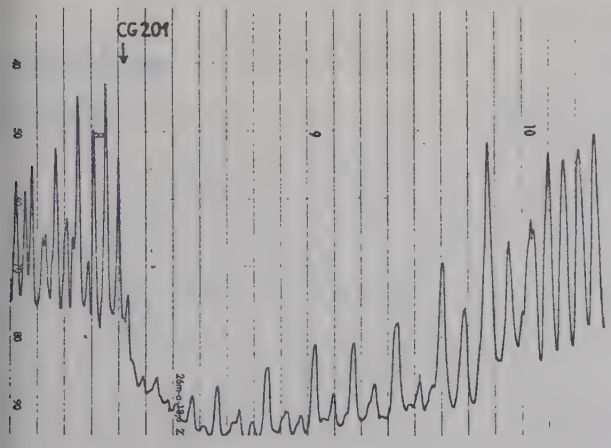
Versuch Nr. 22:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 49-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Dg. Portioneoplasma. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l. Basaltonusabfall, Abnahme der Amplitudenhöhe und der Frequenz



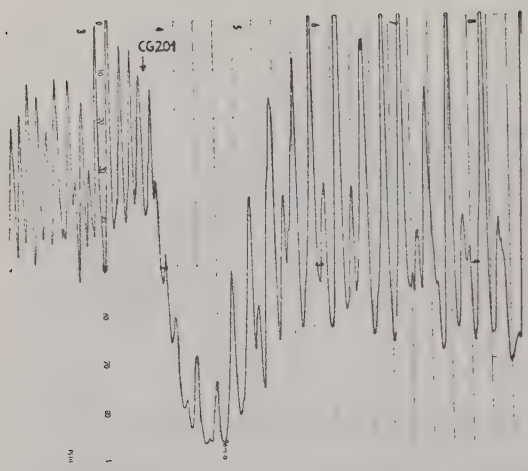
Versuch Nr. 21:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 49-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Dg. Portioneoplasma. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l. Deutlich reproduzierbarer tonolytischer Effekt. Nach Ausspülen mit Tyrodelösung kehrt der ursprüngliche Motilitätstyp wieder.



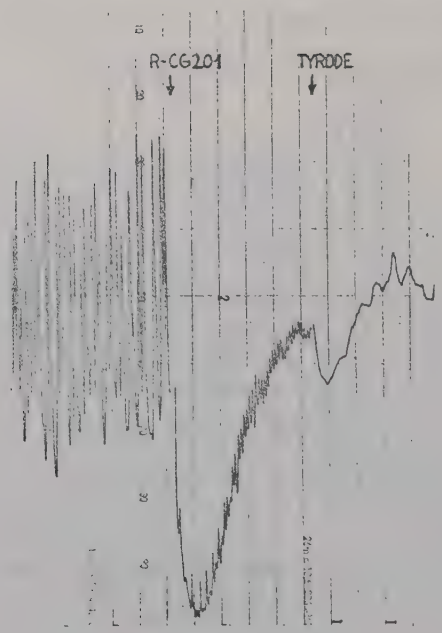
Versuch Nr. 18:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 35-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l. Basaltonusabfall, Verringerung der Amplitudenhöhe.



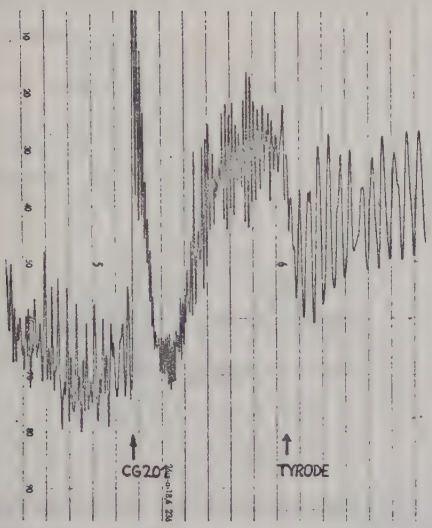
Versuch Nr. 14:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 39-jährigen Patientin in der Sekretionspha se. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l. Abfall des Basaltonus, nach anfänglicher Verringerung kommt es zu einer Zunahme der Kontraktionsamplituden, welche teilweise die Registrierfähigkeit der Apparatur überschreitet, und auch nach Umschalten auf Tyrodelösung bestehen bleibt.



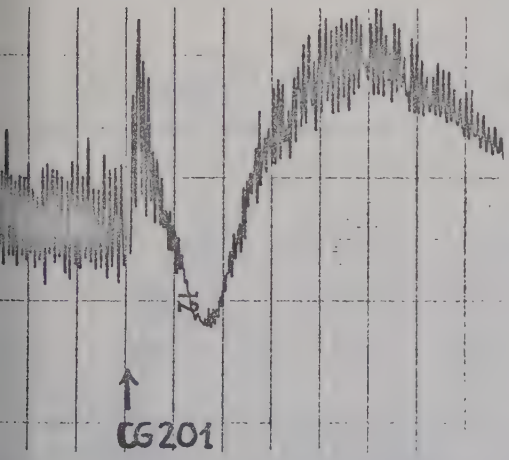
Versuch Nr. 79:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 45-jährigen graviden Patientin, mens X Veränderung der Spontanaktivität unter R-CG 201, in einer Konzentration von 1 mg/l. Initialer Tonusabfall, Zunahme der Frequenz und Abnahme der Kontraktionsamplituden.



Versuch Nr. 29:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 44-jährigen Patientin in der Menopause. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 10 mg/l. Nach starkem initialem Anstieg des Basaltonus ist nach wenigen Minuten ein Abfall und ein erneuter Anstieg zu beobachten. Leichter tonolytischer Effekt nach Ausspülen mit Tyrodelösung.

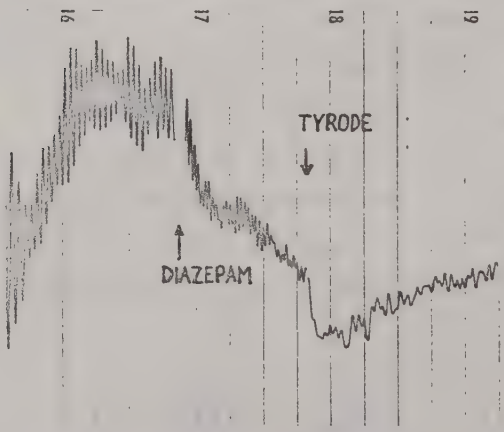


Versuch Nr. 49:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 44-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter CG 201 in einer Konzentration von 40 mg/l. Prinzipiell ähnlicher Effekt wie in Versuch Nr. 29.

IV. Versuche mit Diazepam.

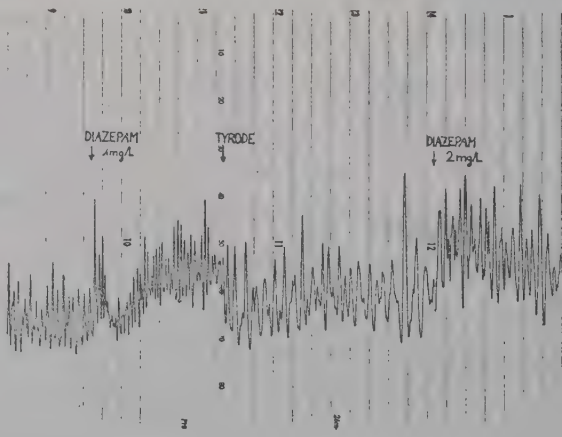
Insgesamt wurden 6 Versuche mit Diazepam in den Konzentrationen von 1 mg/l, 2 mg/l und 20 mg/l angestellt. In den Konzentrationsstufen von 1 mg/l und 2 mg/l war keine einheitliche Wirkung auf die Spontanaktivität zu beobachten. Der Basaltonus stieg in 4 Fällen leicht bis stärker an und zeigte nur in einem Fall einen Abfall (Versuch Nr. 77, siehe Abb.).



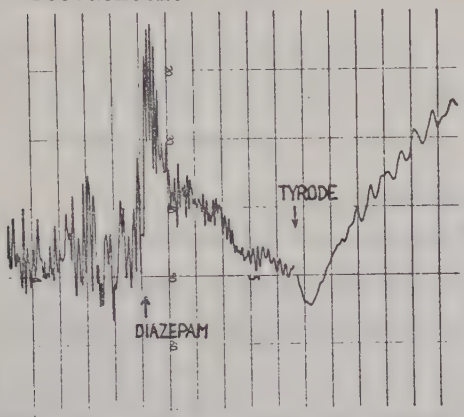
Versuch Nr. 77:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 31-jährigen Patientin in der Sekretionsphase.
Dg. Tumor ovarii.
Veränderung der Spontanaktivität unter Diazepam in einer Konzentration von 2 mg/l.

Die Amplitudengröße wurde unter Diazepam meist kleiner, die Frequenz dagegen meist erhöht, bei gleichzeitiger Verlängerung der Kontraktionsdauer.

Versuch Nr. 41:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 45-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Veränderung der Spontanaktivität unter Diazepam in einer Konzentration von 1 mg/l und 2 mg/l.

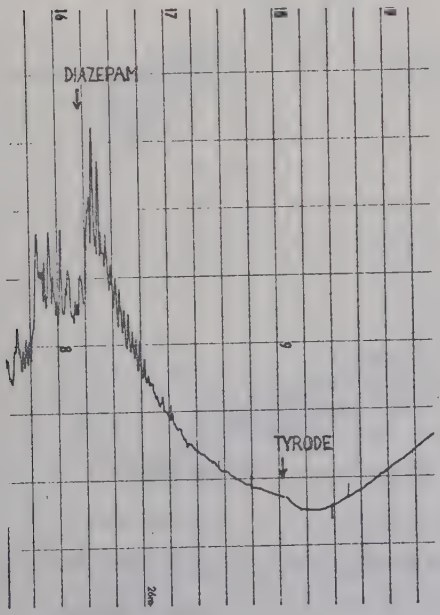


Insgesamt gesehen war also in diesen Konzentrationsstufen keine überzeugende spasmolytische Wirkung des Diazepam zu beobachten.



Versuch Nr. 76:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 31-jährigen Patientin in der Sekretionsphase. Dg. Tumor ovarii. Veränderung der Spontanaktivität unter Diazepam in einer Konzentration von 2 mg/l.

In der höheren Konzentration von 20 mg/l war dagegen ein starker Abfall des Basaltonus zu beobachten. (Versuch Nr. 43, siehe Abb.)

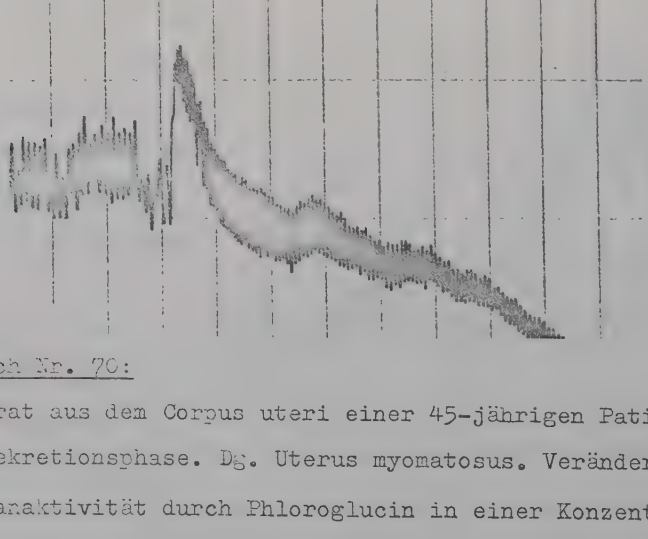


Versuch Nr. 43:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 65-jährigen Patientin in der Menopause. Dg. Carcinom des Corpus uteri.
Beeinflussung der Spontanaktivität durch Diazepam in einer Konzentration von 20 mg/l.

Gleichzeitig wurden auch die Kontraktionsamplituden immer kl
ner, bis nach etwa 15 Minuten die Motilität völlig sistierte
Nach Ausspülen des Diazepam mit Tyrodelösung kam es zum Basa
tonusanstieg, aber nicht wieder zum Auftreten von Kontraktio
spitzen, so daß eine mögliche Schädigung des Präparates nich
ausgeschlossen werden konnte.

V. Versuche mit Phloroglucin

Es wurden insgesamt 7 Versuche mit Phloroglucin in den Konze
trationen von 4 mg/l,40 mg/l und 80 mg/l durchgeführt. Die
Beeinflussung der Uterusmotilität durch Phloroglucin war
ebenfalls recht uncharakteristisch. In der Konzentration vo
4 mg/l war einmal ein rascher initialer Abfall des Basaltonu
zu beobachten, dem dann ein langsamerer Anstieg folgte. In
einem anderen Versuch (Nr. 70 siehe Abb.) war der genau umge
kehrte Effekt zu sehen: zunächst rascher Tonusanstieg, dann
langsamer Abfall.



Versuch Nr. 70:

Präparat aus dem Corpus uteri einer 45-jährigen Patientin in
der Sekretionsphase. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der
Spontanaktivität durch Phloroglucin in einer Konzentration v
4 mg/l.

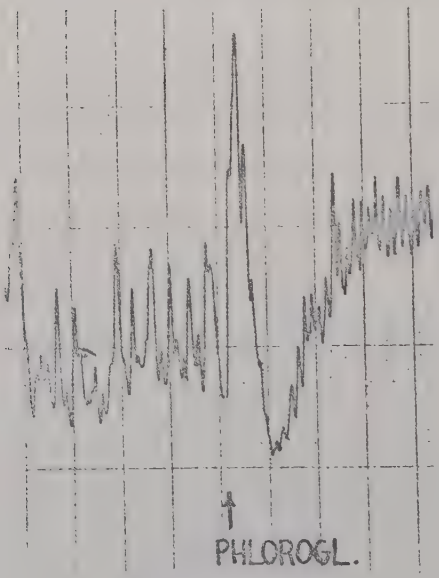
Die Kontraktionen wurden unter Einwirkung von Phloroglucin zunehmend gehemmt, bis sie schliesslich oft völlig sistierten. Nach Ausspülen des Phloroglucin mit Tyrodelösung trat keine Erholung mehr ein, es kam höchstens zu einem leichten Tonusanstieg, aber nicht wieder zum Auftreten von Kontraktionen. Die Frequenz nahm in allen Fällen mehr oder weniger stark zu und die Kontraktionsdauer ab.

Versuch Nr. 72:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 43-jährigen Patientin in der Proliferationsphase. Dg. Uterus myomatosus. Beeinflussung der Spontanaktivität durch Phloroglucin in einer Konzentration von 4 mg/l.

Auch in den höheren Konzentrationen von 40 mg/l und 80 mg/l wurde nur einmal ein Basaltonusabfall beobachtet, in allen anderen Versuchen stieg der Tonus unmittelbar nach Zugabe des Phloroglucin zur Badflüssigkeit steil an, fiel dann kurzfristig wieder ab, um erneut wieder anzusteigen.

Die Kontraktionsamplituden wurden auch in dieser Konzentrationsstufe stets verringert, die Frequenz meist leicht erhöht und die Kontraktionsdauer leicht vermindert.

Insgesamt betrachtet entspricht die Wirkungsweise des Phloroglucins in unserer Versuchsreihe also nicht der Wirkung, wie man sie von einem musculotropen Spasmolytikum erwarten würde.



Versuch Nr. 55:
Präparat aus dem Corpus uteri einer 58-jährigen Patientin in der Menopause. Dg. Uterus myomatosus. Veränderung der Spontanaktivität unter Phloroglucin in einer Konzentration von 80 mg/l.

Qualitative Auswertung der Wirkung der verschiedenen Versuchslösungen.

Vers.Nr.	Cyclusphase des Muskels	Testlösung	Konzentration	T	A	F	D
40	S	CG 201	0,05 mg/l	(+)	0	+	-
23	S	CG 201	0,1 mg/l	(-)	+	(-)	(+)
24	P	CG 201	0,1 mg/l	-	+++	(-)	(+)
25	P	CG 201	0,1 mg/l	0	0	0	0
26	S	CG 201	0,1 mg/l	-	0	0	0
27	Mp	CG 201	0,1 mg/l	(-)	(+)	-	+
1	S	CG 201	0,5 mg/l	0	---	+	-
2	P	CG 201	0,5 mg/l	-	-	0	0
3	Mp	CG 201	0,5 mg/l	+	0	0	0
7	P	CG 201	0,5 mg/l	--	+	(-)	(+)
8	Mp	CG 201	0,5 mg/l	--	+	(-)	(+)
9	P	CG 201	0,5 mg/l	-	(+)	(-)	(+)
13	Mp	CG 201	0,5 mg/l	-	-	(+)	(-)
14	S	CG 201	1 mg/l	---	++	(-)	+
15	S	CG 201	1 mg/l	0	++	(-)	(+)
16	S	CG 201	1 mg/l	--	0	(-)	(+)
18	S	CG 201	1 mg/l	--	-	(-)	(+)
19	S	CG 201	1 mg/l	-	0	--	++
20	S	CG 201	1 mg/l	--	+	-	+
21a	Mp	CG 201	1 mg/l	--	(-)	-	+
21b	Mp	CG 201	1 mg/l	--	0	-	+
22	Mp	CG 201	1 mg/l	--	--	-	(+)
28	Mp	CG 201	2 mg/l	++	(+)	0	0
31	S	CG 201	2 mg/l	0	(-)	0	0
32	S	CG 201	2 mg/l	+++	++	(-)	(+)
33	S	CG 201	2 mg/l	+++	++	0	(+)
29	Mp	CG 201	10 mg/l	+++	0	0	0

Vers.Nr.	Cyclusphase des Muskels	Testlösung	Konzentration	T	A	F	D
30	S	CG 201	20 mg/l	+	0	++	--
36	S	CG 201	30 mg/l	+	-	(+)	(-
37	S	CG 201	30 mg/l	0	(-)	(+)	(-
38	S	CG 201	40 mg/l	++	(-)	(+)	(-
49	S	CG 201	40 mg/l	++	(-)	(+)	(-
50	P	CG 201	40 mg/l	(+)	--	+	-
53	Mp	CG 201	40 mg/l	+++	(-)	+	-
44	P	CG 201	60 mg/l	+	---	+++	--
88a	P	R-CG 201	0,5 mg/l	(+)	0	+	-
89a	P	R-CG 201	0,5 mg/l	-	-	0	0
78	Gr	R-CG 201	1 mg/l	---	---	+	-
88b	P	R-CG 201	1 mg/l	+	(-)	+	-
89b	P	R-CG 201	1 mg/l	(+)	0	0	0
85	P	R-CG 201	1 mg/l	-	-	++	--
82	P	R-CG 201	1 mg/l	0	-	0	0
79	Gr	R-CG 201	1 mg/l	-/+	---	+	-
83	P	R-CG 201	2 mg/l	-	(+)	0	0
84	P	R-CG 201	2 mg/l	---/+	-	+	-
86	Mp	R-CG 201	2 mg/l	---	--	-	+
87	Mp	R-CG 201	2 mg/l	--	--	0	0
41	S	Diazepam	1 mg/l	++	0	(+)	(-
74	S	Diazepam	1 mg/l	+	-	--	++
75	S	Diazepam	1 mg/l	+	0	+	-
76	S	Diazepam	2 mg/l	-	-	+	-
77	S	Diazepam	2 mg/l	-	-	+	-
43	Mp	Diazepam	20 mg/l	---	---	---	++

Vers.Nr.	Cyclusphase des Muskels	Testlösung	Konzentration	T	A	F	D
69	S	Phloroglucin	4 mg/l	--	--	+	-
70	P	Phloroglucin	4 mg/l	+/-	-	+	-
72	P	Phloroglucin	4 mg/l	+	-	+	-
56	Mp	Phloroglucin	40 mg/l	+	(-)	(+)	(-)
55	Mp	Phloroglucin	80 mg/l	+	-	±	-
58	S	Phloroglucin	80 mg/l	-	-	-	+
62	P	Phloroglucin	80 mg/l	++	--	-	+

Zeichenerklärung:

S = Sekretionsphase
P = Proliferationsphase
Mp = Menopause
Gr = Gravidität
\+ = Steigerung
\- = Verminderung
O = unverändert
T = Basaltonus
A = Amplitude
F = Frequenz
D = Kontraktionsdauer

Veränderungen der Kontraktionsamplituden in %

Vers.Nr.	Testlösung	konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
23	CG 201	0,1 mg/l	100	138,8	144	163	94,5	53	92	181	217,5
24	CG 201	0,1 mg/l	100	169	179,5	165	292	217	189	301	
27	CG 201	0,1 mg/l	100	52	177	124	173				
1	CG 201	0,5 mg/l	100	32	25	14	21,5	25	21,5	11	7
2	CG 201	0,5 mg/l	100	58	29	89,5	105	58	55		
7	CG 201	0,5 mg/l	100	48	100	147	112	91			
8	CG 201	0,5 mg/l	100	79	50	96	116	158,5	86	109,5	
9	CG 201	0,5 mg/l	100	75,5	154	178	141				
16	CG 201	1 mg/l	100	53	68,5	68,5	136				
18	CG 201	1 mg/l	100	12	19	25	27	50	58	151	127
21a	CG 201	1 mg/l	100	132,5	88	64	48	105,5	78	85	
21b	CG 201	1 mg/l	100	51	85,5	112	79	66,8			
22	CG 201	1 mg/l	100	34,5	32	23	7				
28	CG 201	2 mg/l	100	306	87	113	106	119	202	153	
32	CG 201	2 mg/l	100	218	38	24,5	36	106	245	250	
29	CG 201	10 mg/l	100	249	69,5	51	125	93	128	80,5	
30	CG 201	20 mg/l	100	135	148	88	89	222	100	122	
38	CG 201	40 mg/l	100	156	69	72	110,5	112	109		
49	CG 201	40 mg/l	100	92,5	16	49,5	73,5	79	65,5		
53	CG 201	40 mg/l	100	115,5	169	158	78,5	32	29		

- 44 -

Veränderungen der Kontraktionsamplituden in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
79	R-CG 201	1 mg/l	100	10	13	16,5	10	6			
84	R-CG 201	2 mg/l	100	163	10,5	73,5	110	61	42		
69	Phloroglucin	4 mg/l	100	9	52	26	9				
70	Phloroglucin	4 mg/l	100	100	107	97	78				
72	Phloroglucin	4 mg/l	100	61,5	40	29					
56	Phloroglucin	40 mg/l	100	182	62,5	87,5	120				
55	Phloroglucin	80 mg/l	100	177	57	79	59,5				
75	Diazepam	1 mg/l	100	152	80	96	75				
77	Diazepam	2 mg/l	100	60,5	29	35,5	15				
43	Diazepam	20 mg/l	100	168	76	22	7	0			

Veränderungen der Frequenz in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
23	CG 201	0,1 mg/l	100	102	56	60	79	107	79	46,5	
24	CG 201	0,1 mg/l	100	90,5	90,5	72	85	52	64,5	64,5	
27	CG 201	0,1 mg/l	100	109	55	76	55				
1	CG 201	0,5 mg/l	100	128	213	170,5	170,5	128	128	149	
2	CG 201	0,5 mg/l	100	108	108	89	108	118			
7	CG 201	0,5 mg/l	100	70	50	60	66	70			
8	CG 201	0,5 mg/l	100	57	71,5	66	46	63	77	57	
9	CG 201	0,5 mg/l	100	64	45,5	45	45				
16	CG 201	1 mg/l	100	65	54,5	54,5	61				
18	CG 201	1 mg/l	100	72	64	64	75	32	57,5	37	
21a	CG 201	1 mg/l	100	66	46	56	70	46			
21b	CG 201	1 mg/l	100	83	50	33	33	33			
22	CG 201	1 mg/l	100	86	66	28,5	51				
28	CG 201	2 mg/l	100	107	91,5	107	122	102	107	107	
32	CG 201	2 mg/l	100	120	143	113	113	113	75	56	
29	CG 201	10 mg/l	100	75	150	188	131	150	113	122	
30	CG 201	20 mg/l	100	345	246	296	272	246	321	162	
38	CG 201	40 mg/l	100	94,5	123	137	143	158	143		
49	CG 201	40 mg/l	100	100	89	111	122	100	111		
53	CG 201	40 mg/l	100	198	198	272	222	246	246		

Veränderungen der Frequenz in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
79	R-CG 201	1 mg/l	100	150	225	225	250	225			
84	R-CG 201	2 mg/l	100	33	33	33	200	283	200		
69	Phloroglucin	4 mg/l	100	50	200	275	175				
70	Phloroglucin	4 mg/l	100	137	158	137	126				
72	Phloroglucin	4 mg/l	100	114	143	143					
56	Phloroglucin	40 mg/l	100	82	118	106	106				
55	Phloroglucin	80 mg/l	100	84	126	137	126				
75	Diazepam	1 mg/l	100	106	160	160	153				
77	Diazepam	2 mg/l	100	92	138	138	123				
43	Diazepam	20 mg/l	100	108	108	77	46	0			

- 47 -

Veränderungen der Kontraktionsdauer in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
23	CG 201	0,1 mg/l	100	137	205	160	137	55	114	205	205
24	CG 201	0,1 mg/l	100	118	137,5	118	167	157	157	176	157
27	CG 201	0,1 mg/l	100	81	175	143	172				
1	CG 201	0,5 mg/l	100	32	25	14	21,5	25	21,5	11	7
2	CG 201	0,5 mg/l	100	58	29	89,5	105	58	55		
7	CG 201	0,5 mg/l	100	174	132	192	162	173			
8	CG 201	0,5 mg/l	100	180	128	220	180	172	152	220	
9	CG 201	0,5 mg/l	100	128	218	227	241				
16	CG 201	1 mg/l	100	166	113	141	134				
18	CG 201	1 mg/l	100	144	119	122	142	221	195	254	237
21a	CG 201	1 mg/l	100	147	203	223	131	223			
21b	CG 201	1 mg/l	100	125	250	265	265	218			
22	CG 201	1 mg/l	100	125	180	261	158				
28	CG 201	2 mg/l	100	78	90,5	104	102	76,5	115	108	
32	CG 201	2 mg/l	100	88,5	71	104	158	158	126	158	
29	CG 201	10 mg/l	100	136	68	54,5	102	68	82	82	
30	CG 201	20 mg/l	100	29,5	49	41,5	44	54	39	59	
38	CG 201	40 mg/l	100	86	64	71	71	70			
49	CG 201	40 mg/l	100	110	90	80	100	90			
53	CG 201	40 mg/l	100	55,5	28	42	44,5	38	44,5		

Veränderungen der Kontraktionsdauer in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
79	R-CG 201	1 mg/l	100	64	52	48	40	48			
84	R-CG 201	2 mg/l	100	100	43	51,5	39	41,5			
69	Phloroglucin	4 mg/l	100	79,5	41,5	36	36				
70	Phloroglucin	4 mg/l	100	71,5	66,5	74	75	80	80		
72	Phloroglucin	4 mg/l	100	91	63,5	70	77,5				
56	Phloroglucin	40 mg/l	100	92	89	89	94	105	89		
55	Phloroglucin	80 mg/l	100	128	51	47	51				
75	Diazepam	1 mg/l	100	80	70	70	70				
77	Diazepam	2 mg/l	100	80	66,5	67	67				
43	Diazepam	20 mg/l	100	64	71	70	80				

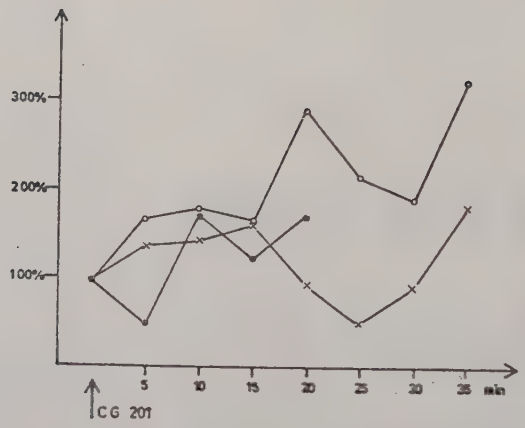
Veränderungen des Basaltonus in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spuren	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
23	CG 201	0,1 mg/l	100	93	77	78	88	93	85	79	
24	CG 201	0,1 mg/l	100	92	92	102	78	89	95	81	75
27	CG 201	0,1 mg/l	100	101	75	92	83				
1	CG 201	0,5 mg/l	100	107	98	99	97	97	95	97	97
2	CG 201	0,5 mg/l	100	121	90	91	120	135	138		
7	CG 201	0,5 mg/l	100	72	44	37	38	38			
8	CG 201	0,5 mg/l	100	106	40	33	57	73	92		
9	CG 201	0,5 mg/l	100	105	88	65	68				
16	CG 201	1 mg/l	100	73	44	43	43				
21a	CG 201	1 mg/l	100	102	80	76	74	64	55	56	58
21b	CG 201	1 mg/l	100	86	74	57	56	66			
22	CG 201	1 mg/l	100	75	65	49	54	58	88	102	99
18	CG 201	1 mg/l	100	62	50	47	51	53	57	58	77
28	CG 201	2 mg/l	100	129	95	114	137	145	139	141	
32	CG 201	2 mg/l	100	109	130	112	119	131	143	169	181
29	CG 201	10 mg/l	100	103	154	115	148	156	187	200	
30	CG 201	20 mg/l	100	126	114	122	116	118	106	92	
38	CG 201	40 mg/l	100	117	105	102	123	143	146		
49	CG 201	40 mg/l	100	107	90	107	113	133	133		
53	CG 201	40 mg/l	100	157	172	185	193	200	204		

Veränderungen des Basaltonus in %

Vers.Nr.	Testlösung	Konzentr.	Spontan	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	35 min.	40 min.
79	R-CG 201	1 mg/l	100	26	29	82	107	122			
84	R-CG 201	2 mg/l	100	87,5	1	19,5	75	100	104		
69	Phloroglucin	4 mg/l	100	73	84	99	106				
70	Phloroglucin	4 mg/l	100	110	93	90	88				
72	Phloroglucin	4 mg/l	100	116	113	124					
56	Phloroglucin	40 mg/l	100	131	85	95	111				
55	Phloroglucin	80 mg/l	100	124	95	117	127				
75	Diazepam	1 mg/l	100	125	132	131	135				
77	Diazepam	2 mg/l	100	89	74	69	62				
43	Diazepam	20 mg/l	100	117	86	67	51	0			

- 51 -

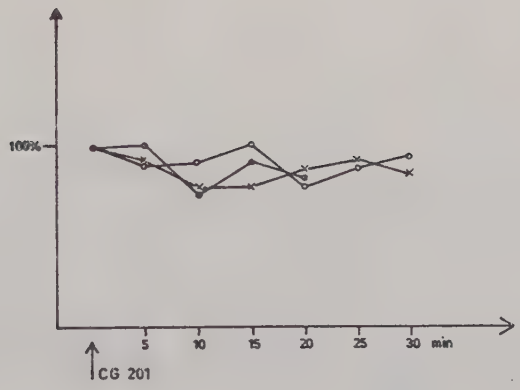


Verhalten der Amplitudengröße unter CG 201 in einer Konzentration von 0,1 mg/l.

X——————X Versuch Nr. 23

O——————O Versuch Nr. 24

o——————o Versuch Nr. 27

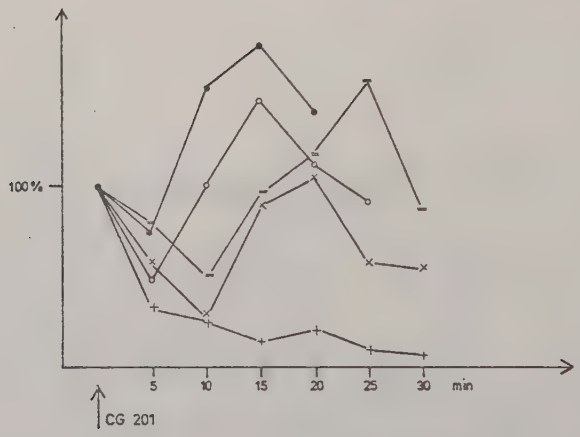


Verhalten des Basaltonus unter CG 201 in einer Konzentration von 0,1 mg/l.

X————————X Versuch Nr. 23

O————————O Versuch Nr. 24

o————————o Versuch Nr. 27



Verhalten der Amplitudengröße unter CG 201 in einer Konzentration von 0,5 mg/l.

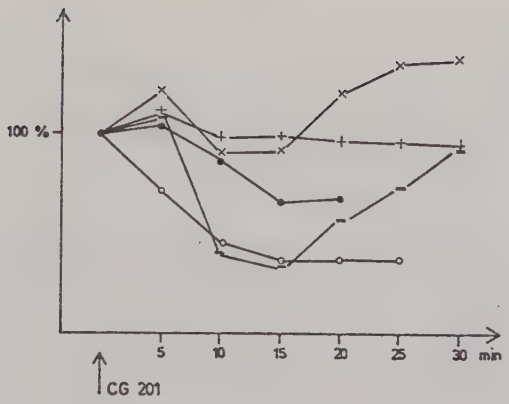
+————————+ Versuch Nr. 1

X————————X Versuch Nr. 2

O————————O Versuch Nr. 7

=————————= Versuch Nr. 8

o————————o Versuch Nr. 9



Verhalten des Basaltonus unter CG 201 in einer Konzentration von 0,5 mg/l.

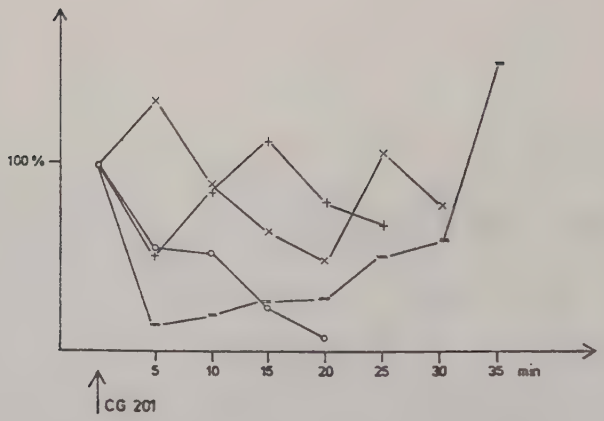
+———————+ - Versuch Nr. 1

X———————X - Versuch Nr. 2

O———————O - Versuch Nr. 7

=———————= - Versuch Nr. 8

o———————o - Versuch Nr. 9



Verhalten der Amplitudengröße unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l.

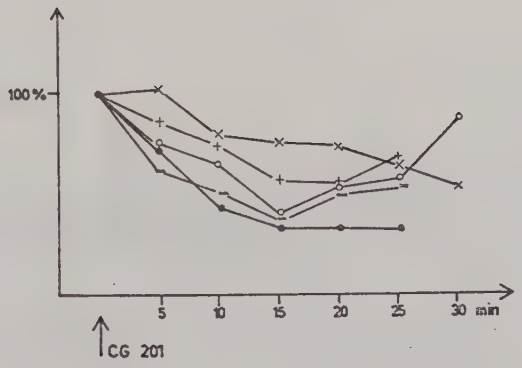
o———————o - Versuch Nr. 16

=———————= - Versuch Nr. 18

X———————X - Versuch Nr. 21a

+———————+ - Versuch Nr. 21b

O———————O - Versuch Nr. 22



Verhalten des Basaltonus unter CG 201 in einer Konzentration von 1 mg/l .

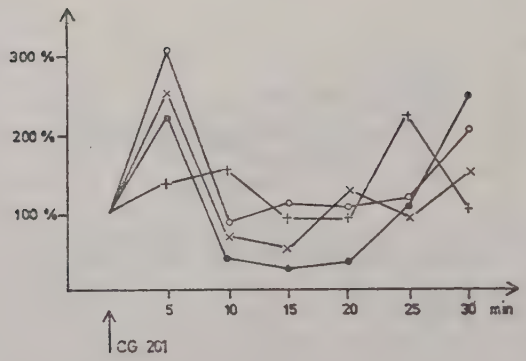
θ———————o - Versuch Nr. 16

ǂ———————= - Versuch Nr. 18

X———————X - Versuch Nr. 21a

+———————+ - Versuch Nr. 21b

O———————O - Versuch Nr. 22



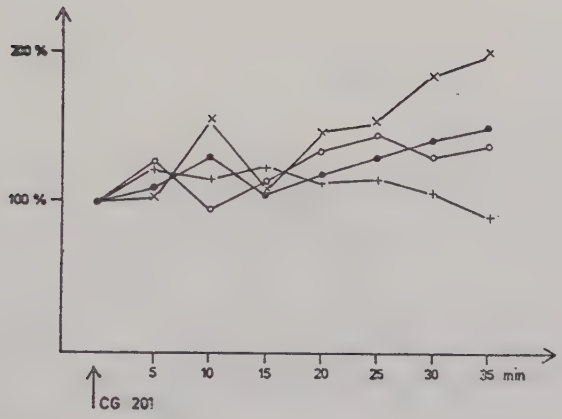
Verhalten der Amplitudengröße unter CG 201.

O———O - Versuch Nr. 28, Konzentration: 2 mg/l

o———o - Versuch Nr. 32, Konzentration: 2 mg/l

X———X - Versuch Nr. 29, Konzentration: 10 mg/l

+———+ - Versuch Nr. 30, Konzentration: 20 mg/l



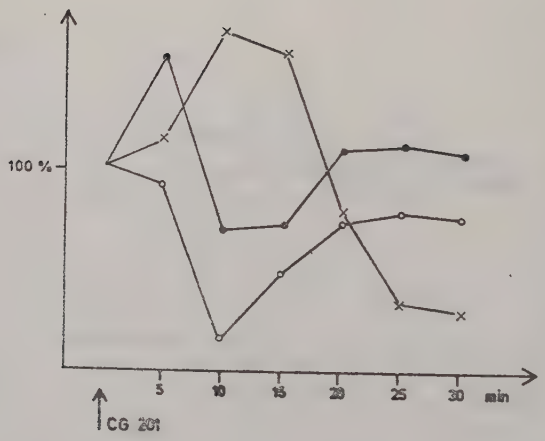
Verhalten des Basaltonus unter CG 201.

O———————O - Versuch Nr. 28, Konzentration: 2 mg/l

o———————o - Versuch Nr. 32, Konzentration: 2 mg/l

X———————X - Versuch Nr. 29, Konzentration: 10 mg/l

+———————+ - Versuch Nr. 30, Konzentration: 20 mg/l

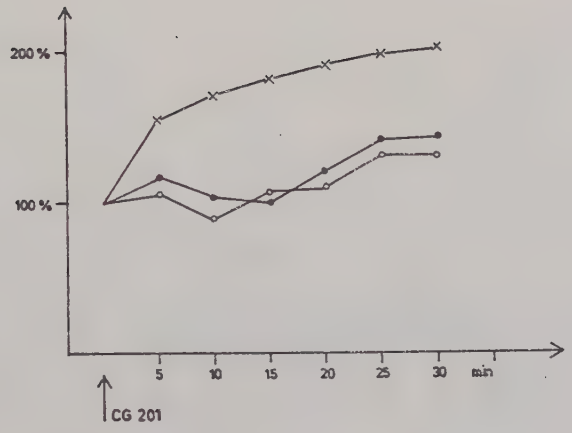


Verhalten der Amplitudengröße unter CG 201 in einer Konzentration von 40 mg/l.

o———————o - Versuch Nr. 38

O———————O - Versuch Nr. 49

X———————X - Versuch Nr. 53

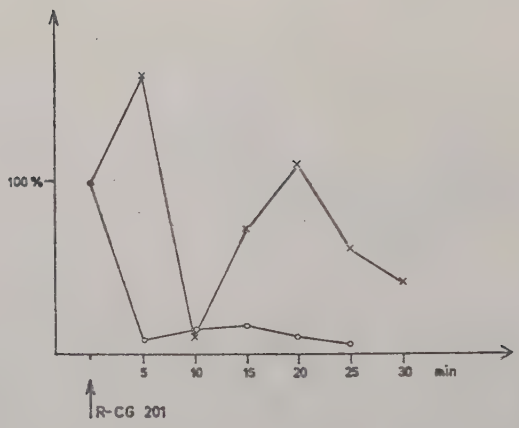


Verhalten des Basaltonus unter CG 201 in einer Konzentration von 40 mg/l.

X———————X - Versuch Nr. 53

o———————o - Versuch Nr. 38

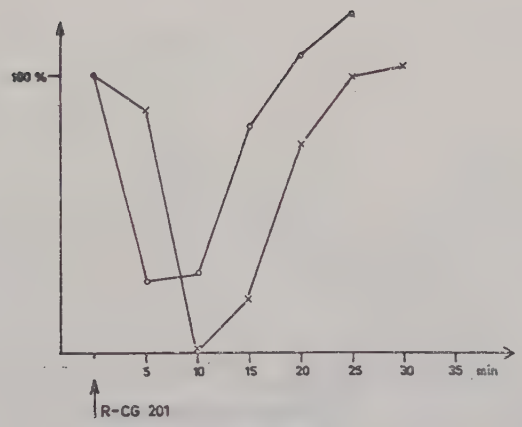
O———————O - Versuch Nr. 49



Verhalten der Amplitudengröße unter R-CG 201

O———————O - Versuch Nr. 79, Konzentration: 1 mg/l

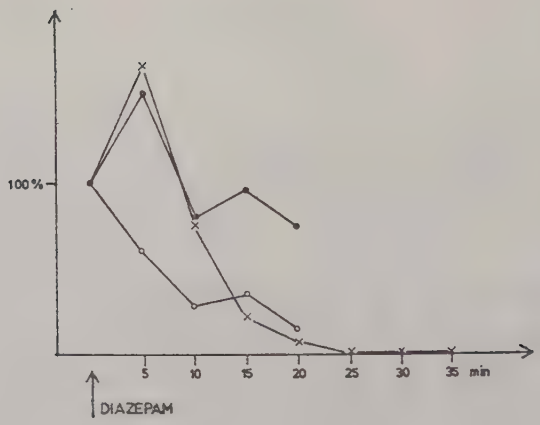
X———————X - Versuch Nr. 84, Konzentration: 2 mg/l



Verhalten des Basaltonus unter R-CG 201.

O————O - Versuch Nr. 79, Konzentration: 1 mg/l

X————X - Versuch Nr. 84, Konzentration: 2 mg/l

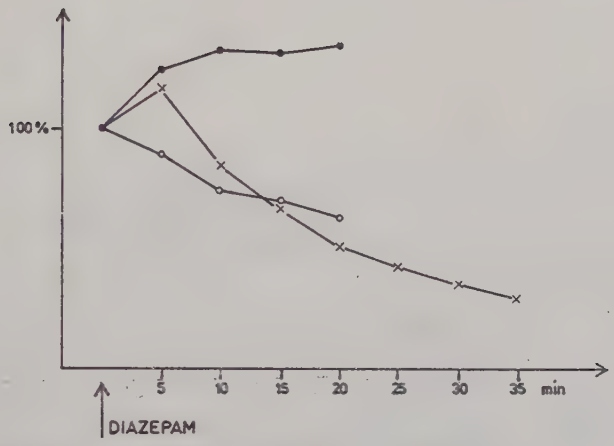


Verhalten der Amplitudengröße unter Diazepam.

o———————o - Versuch Nr. 75, Konzentration: 1 mg/l

O———————O - Versuch Nr. 77, Konzentration: 2 mg/l

X———————X - Versuch Nr. 43, Konzentration: 20 mg/l.

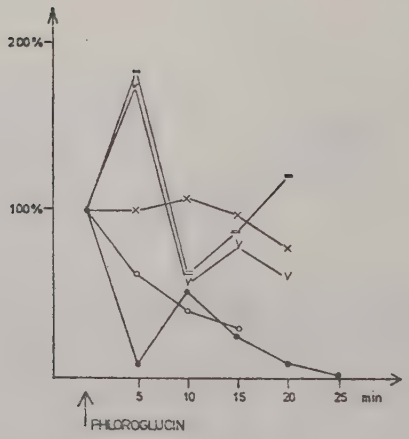


Verhalten des Basaltonus unter Diazepam.

o————————o - Versuch Nr. 75, Konzentration: 1 mg/l

O————————O - Versuch Nr. 77, Konzentration: 2 mg/l

X————————X - Versuch Nr. 43, Konzentration: 20 mg/l



Verhalten der Amplitudengröße unter Phloroglucin.

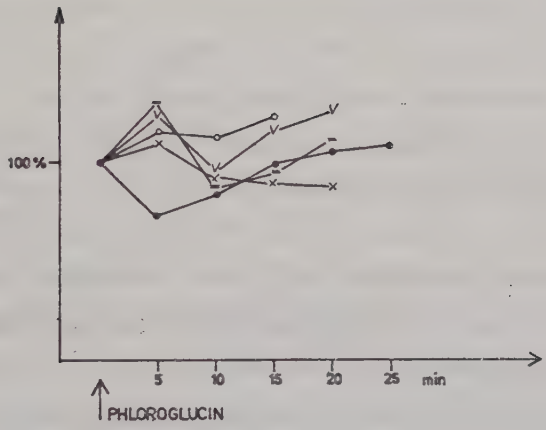
o———————o - Versuch Nr. 69, Konzentration: 4 mg/l

X———————X - Versuch Nr. 70, Konzentration: 4 mg/l

O———————O - Versuch Nr. 72, Konzentration: 4 mg/l

=———————= - Versuch Nr. 56, Konzentration: 40 mg/l

V———————V - Versuch Nr. 55, Konzentration: 80 mg/l



Verhalten des Basaltonus unter Phloroglucin.

o———————o - Versuch Nr. 69, Konzentration: 4 mg/l

X———————X - Versuch Nr. 70, Konzentration: 4 mg/l

O———————O - Versuch Nr. 72, Konzentration: 4 mg/l

=———————= - Versuch Nr. 56, Konzentration: 40 mg/l

V———————V - Versuch Nr. 55, Konzentration: 80 mg/l

E. Diskussion:

Wie schon früher erwähnt, hat CG 201 am Rattenuterus in situ einen, allerdings nicht sehr starken, spasmolytischen Effekt auf den durch Oxytocin-Dauerinfusion erzeugten Spasmus (60). Dieser spasmolytische Effekt wird durch Metamizol, einem Analgetikum, welches in Acabel$^{(R)}$ comp. in Kombination mit CG 201 vorliegt, verstärkt. In unseren Versuchen wurde nur die alleinige musculotrope Wirksamkeit des CG 201 untersucht. Wie es scheint, besitzt CG 201 in den Konzentrationen von 0,5 mg/l und 1 mg/l tatsächlich eine musculotrope, spasmolytische Wirkung. Es vermochte in den genannten Konzentrationen, besonders aber in der Konzentration von 1 mg/l, in den meisten Fällen den Tonus isolierter menschlicher Myometriumstreifen mehr oder weniger zu senken.

In den Versuchen mit der Reinsubstanz CG 201 verschob sich diese Wirksamkeit etwas in Richtung der höheren Konzentrationen. R-CG 201 zeigte die größte Wirksamkeit in der Dosierung von 1 mg/l und 2 mg/l.

Beim Vergleich der tonolytischen Wirkung in den jeweiligen Versuchen, ist zu bedenken, daß wir an unseren Präparaten weder eine medikamentöse noch eine elektrische Stimulierung vornahmen, sondern den Präparaten lediglich einen Vorppann von 1 g gaben, um den Eintritt der Spontanaktivität zu fördern.

Viele Präparate zeigten zu Beginn des Versuches eine spontane Zunahme des Basaltonus, andere hinwieder nicht. Da wir mit der Zugabe des Versuchspharmakons zur Badflüssigkeit jeweils so lange warteten, bis sich ein möglichst gleichmäßiges Bild der spontanen Aktivität entwickelt hatte, hatte natürlich nicht jedes Muskelpräparat die gleiche Basaltonusausgangslage. Es ergibt sich daraus, daß ein Spasmolytikum deshalb nicht in jedem Fall eine gleich große Tonussenkung veranlassen kann, weil ja die Ausgangsspannung der Muskeln verschieden ist.

Eine Beziehung zwischen der hormonellen Ausgangssituation der Muskeln, ihrer Spontanaktivität und ihrer Reaktion auf die verschiedenen Testlösungen ließ sich nach unseren Versuchen nicht ableiten. Zu ähnlichen Ergebnissen waren zuvor schon COREY und Mitarbeiter (15) gekommen, als sie die Spontanaktivität des menschlichen Uterusmuskels unter Berücksichtigung der Cyclusphase, des Alters und verschiedener sedierender und betäubender Medikamente untersuchten. Aus den Untersuchungen von MC GAUGHEY und Mitarbeitern (56) ist des weiteren bekannt, daß die Cyclusphase auf die Spontanaktivität keinen Einfluß hat, jedoch muß dies nicht unbedingt auch für das Verhalten gegenüber den verschiedenen, zu untersuchenden Stoffen gelten.

Eine völlige Unterdrückung der Motilität ließ sich mit dem CG 201 nicht erreichen, selbst nicht mit sehr hohen Dosen.

Im Gegenteil war hierbei eine Art Umkehreffekt zu beobachten, in dem Sinn, daß höhere Konzentrationen von CG 201 eher zu Tonussteigerungen führten, verbunden mit einer Verminderung der Amplitudengrößen und einer Erhöhung der Frequenz.
Im Gegensatz dazu führte Phloroglucin häufig, auch schon in geringeren Konzentrationen, zu einer Unterdrückung der Kontraktionen, ebenfalls Diazepam in hoher Dosierung.
Allerdings war nach Ausspülen der Pharmaka mit Tyrodelösung ein Wiederauftreten von Kontraktionen nicht zu beobachten, so daß damit gerechnet werden muß, daß in diesen Fällen möglicherweise eine Schädigung des Präparates eingetreten war.
Ansonsten scheint die tonolytische Wirkung des CG 201 in unseren Versuchen im allgemeinen besser zu sein als die von Diazepam und Phloroglucin. Für eine endgültige Beweisführung reichen unsere Untersuchungen nicht aus, und es muß dem in-vivo-Versuch vorbehalten bleiben, weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu sammeln. Jedenfalls spricht die Dosisabhängigkeit der CG 201-Wirkung und die Tatsache, daß ein ungefährer Schwellenwert bestimmbar ist, dafür, daß CG 201 eine direkte musculotrope Wirksamkeit im in-vitro-Versuch besitzt.

F. Zusammenfassung

Es wird berichtet über die Prüfung des Verhaltens der Spontanaktivität isolierter, menschlicher Myometriumstreifen gegenüber einem neuen Spasmolytikum, dem CG 201, im Handel unter dem Namen Acabel(R), und in Kombination mit dem Analgetikum Metamizol, als Acabel(R) comp. erhältlich, und die Wirkung mit der von anderen modernen Spasmolytika, dem Diazepam, Handelsname Valium(R) Roche, und dem Phloroglucin, Handelsname Triogyl(R), verglichen.

In der beschriebenen Versuchsordnung, einer modifizierten Magnus-Kehrer-Apparatur, wurden der Badflüssigkeit die Versuchspharmaka in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt. Als Nährlösung und Träger der Testsubstanzen diente Tyrodelösung in der angegebenen Zusammensetzung. In 48 Versuchen wurde die Veränderung der Spontanaktivität der Myometriumstreifen durch CG 201 untersucht, wobei sich zeigte, daß CG 201 in der Dosierung von 0,5 - 1 - 2 mg/l eine deutliche tonussenkende Wirkung hatte, während die Wirkung der beiden anderen zum Vergleich herangezogenen Spasmolytika uncharakteristisch war. Diazepam vermochte nur in sehr hoher Dosierung den Basaltonus deutlich zu senken und die Motilität zu unterdrücken.
In höheren Dosen kam es bei CG 201 zu einer Wirkungsumkehr, das heißt, der Basaltonus wurde fast regelmäßig erhöht.

Die Beeinflussung von Frequenz, Amplitudenhöhe und Kontraktionsdauer durch CG 201 war nicht einheitlich, am ehesten bestand eine Tendenz zur Frequenzverminderung und Verlängerung der Kontraktionsdauer in den mittleren Konzentrationen um 1 mg/l.

G. Verzeichnis des Schrifttums.

(1) AHLGREN, M. and KULLANDER, S. The Influence of Temperature on the Motility of the Human Uterus in Vitro. Acta obstet. gynec.scand. 38, 243-251, (1959).

(2) BAUMGARTEN, K. Librium und Valium in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Wien, klin. Wschr. 75 263-267, (1963).

(3) BAUMGARTEN, K. Die klinische Bedeutung der Benzodiazepine bei der Behandlung des Abortus imminens (und der drohenden Frühgeburt). Fortschr.Geburtsh. Gynäk., 19, 362-374, (Karger, Basel/ New-York 1964).

(4) BECKMANN, R. Zum Verhalten von Benzilsäure (N, N-dimethyl-2-hydroxy-methyl-piperidinium)-ester-methylsulfat im Organismus. Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 16, 910-918,(1966).

(5) BERGER, M. Die Wirkung von Librium in hoher Dosierung auf den Uterus. Gynaecologia, 152, 292-299, (1961)

(6) BERGER, M. Über die Früherkennung und Therapie der Spätgestose. Therap.Umschau, 23, 9, 352-356, (1966)

(7) BERGER, M. und NEUMILLER, W. Die medikamentöse Relaxation des menschlichen Uterus. Wissenschaftl.Ausstell. anl. des 3. Weltkongr. der internat. Foederation für Gynäk. und Gebh. Wien, (1961)

(8) BERGER, M. Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus. Fortschr.Geburtsh. Gynäk, 16, 1 - 50, (1963)

(9) BLEICHERT, A. Allgemeine Muskelphysiologie, in: Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd.II, 473, (Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1962)

(10) BODEN, W. Tokographische Untersuchungen über den Einfluß von Valium bei drohender Frühgeburt. Fortschr.Geburtsh. Gynäk., 19, 356-361 (Karger, Basel/New-York, 1964)

(11) BRUNNER, G. Erfahrungen mit Benzodiazepinderivaten unter der Geburt. Fortschr.Geburtsh. Gynäk., 19, 232-238, (Karger, Basel/New-York, 1964)

(12) BÜCHELE, H. und HERMANN, U. Beitrag zur spasmolytischen Wirkung von Valium unter der Geburt. Gynäcologia, 156, 7-11, (1963)

(13) BÜLBRING, E. Membrane Potential of Smooth Muscle Fibres of the Taenia Coli of the Guineapig. J. Physiol., 125, 302-315, (1954)

(14) BÜLBRING, E. Die Physiologie des glatten Muskels. Pflügers Arch.ges.Physiol. 273, 1 - 17 (1961)

(15) COREY, E.L. MC GAUGHEY, H.S.jr. and THORNTON, W.N. Observations on the Spontaneous Motility of Human Uterine Muscle in Vitro. Amer.J. Obstet. Gynec. 78, 20-26 (1959)

(16) COREY, E.L. MC GAUGHEY, H.S.jr. YON, J.L.jr. and THORNTON, W.N.jr. Effects of Environmental pH, Sodium Concentration and Temperature on the Spontaneous Motility of Isolated Human Uterine Muscle. Amer.J. Obstet. Gynec. 82, 1201-1206, (1961)

(17) CRETIUS, K. Über den wechselnden Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an kontraktilen Proteinen. Gynaecologia 143, 192- 217, (1957)

(18) CRETIUS, K. Energiereiche Phosphate in der menschlichen Uterusmuskulatur. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 29-42, (Karger, Basel/New York (1958)

(19) CRETIUS, K. Der Kollagengehalt menschlicher Uterusmuskulatur Bibl.gynaec. 20, 68-69, (Karger Basel/ New York 1959)

(20) CSAPO, A. Zur Molekularphysiologie und Regulation des Uterus. Bibl.gynaec. Vol. 20, 27- 38, (Karger, Basel/ New York 1959)

(21) CSAPO, A. The Relation of Threshold to the K-Gradient in the Myometrium. J. Physiol. 135, 145 - 158, (1956)

(22) DUBRAUSZKY, V. MUSCLE Content of the Uterus under Normal and Pathological Conditions. Bibl. Gynaec. 42, 1 - 10 (1966)

(23) EVANS, C.L. and UNDERHILL, S.W.F. Studies on the Physiology of the Plain Muscle; I the Effect of Alternation of Hydrogen Ion-Concentration of Plain Muscle. J. Physiol. 58, 1 - 13 (1923/24)

(24) FROEWIS, J. FUCIC, F. KREMER, H. und TEUBEL, R. Vergleichende tokometrische Untersuchungen über die Wehenmessung bei der Gebärenden mit Adrenosan, Benzodiazepin-Derivaten und Progesteron. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 192 - 199, (1964)

(25) GOTHE, H.-D. und HILFRICH, H.-J. Klinische Ergebnisse bei der Behandlung von drohenden Fehl- und Frühgeburten. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 350-355, (1964)

(26) GREVEN, K. Zur Physiologie der Uterusmuskulatur. Bibl. gynaec. vol. 20, 2-20 (Karger, Basel/New York 1959)

(27) GUTIERREZ, D.A. u. TERRAGNO, N.A. Tecnica de registro de las contracciones de tiras de utero human "in vitro". Acta ginec. (Madrid) 15, 315 - 319 (1964)

(28) HASSELBACH, W. Die contractilen Strukturen der Uterusmuskulatur und ihre Besonderheiten. Arch.Gynäk. 202, 23 - 30, (1965)

(29) HASSELBACH, W. u. LEDERMAIR, O. Die kontraktilen Proteine der Skelett- und Uterusmuskulatur. Fortschr.Geburtsh. Gynäk. 7, 15-28 (Karger, Basel/New York, 1958)

(30) HENATSCH, H.D. Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen. in: Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen II. Band; 28. Aufl. 547, (Urban und Schwarzenberg, München- Berlin 1962)

(31) HERMANN, U. Sedation des Uterus bei Abortus imminens. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 377 - 383 (Karger, Basel/New York 1964)

(32) HUSSLEIN, H. Relaxantien in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 166 - 177 (Karger, Basel/New York 1964)

(33) JANTZEN, H. Beitrag zur Muskelrelaxation und Psychosedation sub partu. Münchn. med. Wschr. 105, 27, 1397 - 1399 (1963)

(34) JENNY, J. Hysterotonographische Untersuchungen in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 178-191 (Karger, Basel/New York 1964)

(35) JENNY, J. Hysterotonographische Untersuchungen mit Librium am Uterus in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt und in der Postplacentarperiode. Fortschr.Geburtsh. Gynäk. 16, 51 - 83, (Karger, Basel/New York (1963)

(36) JUNG, H. Zur Anwendung von Relaxantien in der Geburtshilfe. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 249- 253 (Karger, Basel/New York) (1964)

(37) JUNG, H. Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus. Z. Geburtsh.Gynäk. 147, 51 - 71 (1956)

(38) JUNG, H. Untersuchungen zur Wirkungsquantität von Valium am Uterus. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 70 - 76, (Karger, Basel/New York 1964)

(39) JUNG, H. Der Einfluß veränderter extracellulärer K-Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus. Arch.Gynäk. 192, 96-108, (1959)

(40) JUNG, H. Erregungsphysiologie des Uterus.
Arch. Gynäk. 202, 14 - 22 (1965)

(41) JUNG, H. Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uterusmuskulatur.
Klin. Wschr. 38, 868 - 873 (1960)

(42) JUNG, H. Über den Einfluß der Östrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 427 - 438 (1956)

(43) JUNG, H. Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskelzelle für die Erregung und die Erregbarkeit.
Bibl.gynaec. vol. 20, 52 - 63 (Karger, Basel/ New York 1959)

(44) JUNG, H. Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation.
Bibl. gynaec. fasc. 33 (Karger, Basel/New York 1965)

(45) LEHNER, E. Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien.
Arch. Gynäk. 81, 160 - 210 (1907)

(46) KILB, H. und STÄMPFLI, R. Eine Vorrichtung zur Membranpotentialmessung am einzelnen bespülten Ranvierschen Schnürring in Ruhe und Erregung.
Helv.physiol. pharmacol. Acta 14, 251 (1956)

(47) KILB, H. und STÄMPFLI, R. Ein Vielweghahn zur raschen Umschaltung auf verschiedene Durchströmungsflüssigkeiten.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 13, 191 - 194 (1955)

(48) LEINZINGER, E. Aetiologie und Therapie der Spannungstoxämie.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 102 - 117 (Karger, Basel/New York (1964)

(49) LIEBAU, H. DISTLER, A. und WOLFF, H.P. Untersuchungen zur indirekten, sympathomimetischen Wirkung von Angiotensin an isolierten Blutgefäßen.
Klin. Wschr. 6, 322 - 326 (1966)

(50) LOSKANT, G. Untersuchungen zur musculotropen Wirkung des menschlichen Chorion-gonadotropins; in vitro-Versuche an nichtschwangeren Uterusstreifen-präparaten mit Choriongonadotropin. Arch.Gynäk. 204, 178 - 196 (1967)

(51) MAGNUS, R. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. ges. Physiol. 102, 123 - 151 (1904)

(52) MARTIUS, G. Funktionelle Weichteildystokien. Deutsche med. Wschr. 21, 1182-1186 (1970)

(53) MARTIUS, G., ZIMMER, F. und ENGELHORN, K. Der Wirkungsmechanismus der Spasmolytika unter der Geburt. Deutsche med. Wschr. 85, 883 (1960)

(54) MARTIUS, H. Lehrbuch der Geburtshilfe 6. Aufl., 1964, Georg Thieme Verlag Stuttgart

(55) [illegible] Erfahrungen mit dem neuen Spasmoanalgetikum Benzilsäure - (N, N-dimethyl-2-hydroxy-methyl-piperidinium) - ester- methylsulfat in Verbindung mit dem Analgetikum Metamizol auf einer internen Abteilung.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 938 - 939, (1966)

(56) MC GAUGHEY, H.S. jr., SCOGGIN, J.A. JOHNSON, W.L. and THORNTON, W. jr. Definition of the Stimulatory Response of Isolated Human Uterine Tissues.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 68 - 74 (1964)

(57) MOSLER, K.H. Tocolysis.
Bibl. Gynaec. 42, 198 - 209 (1966)

(58) MOSLER, K.H. und SCHMALM Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus.
Zentralbl. Gynäk. 87, 18, (1965)

(59) [illegible] und BERGER, M. Therapie bei vorzeitigen Wehen.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 317-328 (Karger, Basel/New York (1964)

(60) OSTERLOH, G., STAEMMLER, M., LAGLER, F. und HELM, F.
Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen über Benzilsäure - (N, N-dimethyl-2-hydroxy-methyl-piperidinium)-ester-methylsulfat- ein neues Spasmolytikum.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 901 - 910 (1966)

(61) PAPADIMITRIOU und PAPAPOSTULOU
Der Gebrauch von Spasmolytika bei der schmerzlosen beschleunigten Geburtsführung.
Geburtsh. Frauenhlk. 1, 66-68, (1967)

(62) POLLAK, K. und CLOTTEN, R.
Effahrungen mit einem neuen Benzodiazepinpräparat bei Behandlung des vorzeitigen Wehenbeginns.
Med. Klin. 59, 29, 1174-1177, (1964)

(63) REIFENSTUHL, G.
Über die Anwendung von Valium während der Geburt und die Möglichkeiten seiner relaxierenden Wirkung auf die Uterusmuskulatur.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 245 - 249 (Karger, Basel/New York 1964)

(64) SAAMELI, K. Tokographische Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Wehenhemmung. Fortschr.Geburtsh. Gynäk. 19, 277 - 286 (Karger, Basel/New-York 1964)

(65) SANDBERG, F., INGELMAN-SUNDBERG, A., LINDGREN, L. und RYDÉN, G. In vitro studies of the motility of the human uterus-part I; the spontaneous motility in different parts of the nonpregnan uterus during the sexual cycle and in the menopause and its correlation with the actomyosin content. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 64, 334 - 341 (1957)

(66) SCHENCK, E.G. u. MICHAEL, G. Die Prüfung des neuen Spasmolytikums Benzilsäure - (N, N-dimethyl 2-hydroxy-methyl-piperidinium)-ester-methylsulfat in Klinik und Praxis. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 939 - 975 (1966)

(67) SCHNEIDER, M. Physiologie des Menschen. 15. Aufl. 1964, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg

(68) SCHULTZE, K.W. und PATT, V. Zur Behandlung des Abortus imminens mit einem Benzodiazepinpräparat. Geburtsh. u. Frauenhk. 23, 11, 1003 - 1009 (1963)

(69) SCHWALM, H. u. CRETIUS, K. Über den Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an contractilen Proteinen, an wasserlöslichen Proteinen und an Stromaeiweiß. Arch. Gynäk. 191, 271 - 282 (1958)

(70) SIENER, H. Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytika. Gebh. u. Frauenhk. 22, 11, 1400 - 1412, (1962)

(71) SIELAFF, H.J. Untersuchungen über die Wirkung von Benzilsäure - (N, N-dimethyl-2- hydroxy - methyl- piperidinium)-ester-methylsulfat auf Tonus und Motilität des menschlichen Intestinaltraktes. Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 16, 920 -923, (1966)

(72) VOEGELE, U. Untersuchungen zur Wirkung des Choriongonadotropins auf den nichtschwangeren menschlichen Uterus. Inauguraldissertation, Homburg/Saar, (1968)

(73) VORHERR, H., STRAUSS, G. u. FRIEDBERG, V. Zur Frage der medikamentösen Geburtserleichterung. Gebh. u. Frauenhk. 21, 548 - 554 (1961)

(74) VORHERR, H. Gibt es eine medikamentöse Geburtsbeschleunigung ? Dtsch. med. Wschr. 88, 1426 - 1430. (1963)

(75) WAGNER, H. Die Bedeutung des limbischen Systems für die Geburtshilfe und Gynäkologie. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 18 - 29 (Karger, Basel/New York 1964)

(76) WETZSTEIN, R. Der Uterusmuskel. Morphologie. Arch.Gynäk. 202, 1 - 13 (1965)

(77) WICINSKI, R. Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Wehentätigkeit. Gynaecologia 144, 242 - 252, (1957)

(78) YOKOYAMA, S. Grundsätzliche Eigenschaften der mechanischen Tätigkeit der Dünndarmlängsmuskulatur. Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 124 - 135 (1966)

(79) ZIMMER, F. Die elastischen Eigenschaften des Myometriums und ihre Bedeutung. Bibl. gynaec. Vol. 20, 21 - 26, (Karger, Basel/New York 1959)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. LIMBURG für die Überlassung des Themas danken.

Daneben gilt mein besonderer Dank Herrn Privatdozent Dr. med. G. LOSKANT für seine unermüdliche und hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 22. April 1944 wurde ich als Tochter des Oberleutnants Hans Huber und seiner Ehefrau Herta geb. Fischer in Saarbrücken geboren.
Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Saarbrücken. Danach trat ich in das Mädchenrealgymnasium Saarbrücken ein, wo ich 9 Jahre später im März 1963 die Reifeprüfung ablegte.
Anschliessend begann ich das Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes und legte im Februar 1964 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im April 1966 bestand ich in Homburg die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1969 das Staatsexamen.

Von März bis Juli 1970 leistete ich meine Pflichtmedizinal-assistentenzeit in der chirurgischen Abteilung des St. Josefskrankenhauses in Dudweiler ab. Seit 1. Januar dieses Jahres bin ich in der inneren Abteilung des gleichen Krankenhauses als Medizinalassistentin tätig.

Seit 1968 bin ich mit dem Steuerbevollmächtigten Hermann Thurn verheiratet.